

· 神经肿瘤的免疫治疗专题 ·

老年胶质母细胞瘤患者预后相关因素分析

崔中亮 李子为 王地 潘长青 赵崇舜 王晨 张嘉政 孙翌朔
赵大川 马佩珩 张伟

100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科

通信作者: 张伟, Email: zhangwei_vincent@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.11.004

【摘要】 目的 探讨老年胶质母细胞瘤(GBM)患者预后独立的影响因素,为老年GBM患者提供预后评估方案。方法 回顾性分析2006年6月—2021年6月首都医科大学附属北京天坛医院神经肿瘤外科五病区180例老年GBM患者的临床资料,并将其分为4组,分别为A组(复发GBM患者)、B组(因癫痫就诊而诊断为原发GBM的患者)、C组(因包括偏瘫、失语和认知功能障碍等神经功能障碍就诊而诊断为原发GBM的患者)、D组[因头痛和(或)呕吐等其他症状就诊而诊断为原发GBM的患者]。通过住院记录和随访记录中获得一般资料、中位生存期、病理学诊断。应用SPSS 27.0软件进行单因素及多因素Cox回归和Kaplan-Meier生存分析,评估各危险因素与老年GBM患者预后的相关性。结果 180例GBM患者中位总生存期为353 d,平均总生存期为550 d。单因素Cox回归分析结果显示,年龄($HR=1.038$, $95\%CI=1.001 \sim 1.077$, $P=0.044$)、术后放疗($HR=0.388$, $95\%CI=0.255 \sim 0.592$, $P < 0.001$)、术后化疗($HR=0.530$, $95\%CI=0.347 \sim 0.810$, $P=0.003$)、肿瘤分子病理存在O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(*MGMT*)启动子甲基化状态($HR=0.632$, $95\%CI=0.432 \sim 0.926$, $P=0.019$)、术后卡诺夫斯基体能状态(KPS)评分($HR=0.972$, $95\%CI=0.957 \sim 0.987$, $P < 0.001$)、肿瘤切除程度($HR=0.951$, $95\%CI=0.940 \sim 0.962$, $P < 0.001$)是老年GBM患者预后的影响因素。多因素Cox回归分析结果显示,年龄($HR=1.074$, $95\%CI=1.028 \sim 1.123$, $P=0.001$)、术后放疗($HR=0.473$, $95\%CI=0.283 \sim 0.789$, $P=0.004$)、术后KPS评分($HR=0.973$, $95\%CI=0.955 \sim 0.991$, $P=0.004$)、肿瘤切除程度($HR=0.934$, $95\%CI=0.917 \sim 0.951$, $P < 0.001$)是老年GBM患者预后的影响因素。不同亚组分析结果显示,因头痛、呕吐或偶然发现的老年GBM患者生存时间长于其他组($P < 0.05$),其他亚组间患者的生存时间比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。利用CGGA数据库分析影响老年GBM患者总生存期预后的影响因素,共纳入64例患者,中位总生存期为373 d,平均总生存期为598 d。单因素及多因素Cox回归分析显示,术后放疗($HR=0.258$, $95\%CI=0.098 \sim 0.676$, $P=0.006$)及术后化疗($HR=0.294$, $95\%CI=0.146 \sim 0.594$, $P < 0.001$)是老年GBM患者总生存期的独立影响因素,并且有利于患者的预后。CGGA数据库收录的患者术后放疗与术后化疗的Kaplan-Meier生存曲线分析结果显示术后放疗或术后化疗均会显著延长患者的总生存期。结论 老年GBM患者在保留神经功能的基础上进行最大程度肿瘤切除,术后合并放化疗能显著延长患者的生存时间,在此前提下患者的年龄越小生存时间越长。

【关键词】 老年人; 胶质母细胞瘤; 临床特征; 生存分析; 影响因素

基金项目: 青年北京学者(NO.055); 北京市医院管理中心“登峰”人才培养计划(DFL20240503); 北京高等学校卓越青年科学家计划(JWZQ202401026)

Factors associated with prognosis in elderly patients with glioblastoma Cui Zhongliang, Li Ziwei, Wang Di, Pan Changqing, Zhao Chongshun, Wang Chen, Zhang Jiazheng, Sun Yishuo, Zhao Dachuan, Ma Peiheng, Zhang Wei

Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: Zhang Wei, Email: zhangwei_vincent@126.com

【Abstract】 **Objective** To explore independent prognostic factors in elderly patients with glioblastoma (GBM), so as to provide a prognostic assessment program for this population. **Methods** Clinical data from 180 elderly GBM patients in the Fifth Ward, Department of Neuro-oncology, Capital Medical University,

between June 2006 and June 2021 were retrospectively analyzed. Patients were divided into four groups: Group A (patients with recurrent GBM), Group B (patients diagnosed with primary GBM after presenting for epilepsy), Group C (patients diagnosed with primary GBM after presenting for neurological disorders including hemiplegia, aphasia, and cognitive impairment), and Group D (patients diagnosed with primary GBM after presenting for other symptoms such as headache and/or vomiting). General information, median survival time, and pathological diagnosis were obtained from hospitalization and follow-up records. Single-factor and multi-factor Cox regression analysis and Kaplan-Meier survival analysis were performed using SPSS 27.0 to evaluate the association of various risk factors with the prognosis of elderly GBM patients. **Results** The median overall survival among 180 GBM patients was 353 days, with a mean overall survival of 550 days. Univariate Cox regression analysis showed that age [$HR=1.038$, 95%CI (1.001, 1.077), $P=0.044$], postoperative radiotherapy [$HR=0.388$, 95%CI (0.255, 0.592), $P < 0.001$], postoperative chemotherapy [$HR=0.530$, 95%CI (0.347, 0.810), $P=0.003$], tumor molecular pathology O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (*MGMT*) promoter methylation status [$HR=0.632$, 95%CI (0.432, 0.926), $P=0.019$], postoperative Karnofsky Performance Status (KPS) score [$HR=0.972$, 95%CI (0.957, 0.987), $P < 0.001$], degree of tumor resection [$HR=0.951$, 95%CI (0.940, 0.962), $P < 0.001$] were prognostic factors for elderly patients with GBM. Subgroup analysis revealed that elderly GBM patients diagnosed due to headache, vomiting, or incidental findings exhibited longer survival times than other subgroups, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Survival times among other subgroups showed no statistically significant differences (all $P > 0.05$). Based on the Chinese Glioma Genome Atlas (CGGA) database, factors influencing overall survival prognosis in elderly GBM patients were analyzed, and a total of 64 patients were included, with a median overall survival of 373 days and a mean overall survival of 598 days. Univariate and multivariate Cox regression analysis revealed that postoperative radiotherapy [$HR=0.258$, 95%CI (0.098, 0.676), $P=0.006$] and postoperative chemotherapy [$HR=0.294$, 95%CI (0.146, 0.594), $P < 0.001$] were identified as independent factors influencing overall survival in elderly GBM patients, demonstrating favorable prognostic effects. Analysis of Kaplan-Meier survival curve for postoperative radiotherapy and postoperative chemotherapy in patients enrolled in the CGGA database indicated that both postoperative radiotherapy and postoperative chemotherapy significantly prolonged overall survival. **Conclusions** For elderly GBM patients, undergoing maximal tumor resection while preserving neurological function, followed by postoperative chemoradiotherapy, significantly prolongs survival times. Under these conditions, younger patients demonstrate longer survival times.

【Key words】 Aged; Glioblastoma; Clinical feature; Survival analysis; Influencing factors

Fund programs: Youth Beijing Scholar (No.055); "Dengfeng" Talent Development Program of Beijing Hospitals Authority (DFL20240503); Beijing Higher Education Institutions Outstanding Young Scientists Program (JWZQ20240101026)

胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)是成人中最常见的原发性恶性脑肿瘤^[1-2]。GBM患者目前的标准治疗包括最大范围安全切除、术后结合放疗和化疗。但是,常规疗法未能明显改善GBM患者的生存结局^[3-5]。尽管GBM患者的中位生存期仅为15个月^[1-2],但老年患者常因老年人群常见的包括合并症在内的其他因素而变得更难以治疗^[6-8]。对于老年GBM预后影响因素的分析显示较高的术后卡诺夫斯基体能状态(Karnofsky Performance Status, KPS)评分、术后接受辅助治疗以及O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, *MGMT*)启动子甲基化可以延长患者的总生存期(overall survival, OS),然而此项研究样本量小(仅纳入45例患者),研究发现有待进一步验证^[9]。因此,本研究回顾性分析2006年6月—2021年6月在北京天坛医院神经肿瘤外科五病区进行手术治疗的180例老年GBM患者的临床数据,系统评估老年GBM患者的多项预后因素,以明确术后联合放化疗、较高KPS评分、全肿瘤切除及*MGMT*启动子甲基化与患者预后的相关性。

一、资料与方法

1.研究对象:回顾性分析2006年6月—2021年6月在北京天坛医院神经肿瘤外科五病区进行手术治疗的180例老年GBM患者。纳入标准:(1)肿瘤切除时年龄≥60岁;(2)术后病理诊断为GBM;(3)无其他颅脑外伤史、感染史及手术史。排除标准:(1)失随访或拒绝随访患者;(2)行立体定向活检而非肿瘤切除的患者;(3)其他原因导致死亡的患者。参与本研究的患者均签署知情同意书,该研究方案经过首都医科大学附属北京天坛医院医学伦理委员会批准(伦理审查编号:KY 2020-093-02)。

2.资料收集:资料来源于患者的住院和随访记录,包括一般信息(年龄、性别)、中位OS、病理学诊断(包括分子病理、肿瘤原复发情况、肿瘤的切除程度、患者的首发症状、术前是否癫痫、术前和术后KPS评分、术后辅助治疗)等信息。

3.分组情况:为了研究不同首发症状对患者临床预后的影响,本研究将所有纳入研究的180例患者分为4组:(1)A组,复发GBM患者($n=18$);(2)B组,因癫痫就诊而诊断为原发GBM的患者($n=23$);

(3)C组,因包括偏瘫、失语和认知功能障碍等神经功能障碍就诊而诊断为原发GBM的患者($n=86$);(4)D组,因头痛和(或)呕吐等其他症状就诊而诊断为原发GBM的患者($n=53$)。

4. 随访:根据患者出院记录中的手术时间,由专业的随访人员对患者或患者家属从手术后第1天开始每隔3个月进行1次电话或短信随访,询问患者的生存情况,肿瘤是否复发情况等问题。当得知患者去世后,终止随访。最后1次随访时间为2023年6月30日。

5. 统计学方法:本研究采用SPSS 27.0软件进行统计学分析。采用Kolmogorov-Smirnov方法进行正态分布检验,符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计数资料用频数、百分数(%)表示。首先,通过单因素Cox比例风险回归模型筛选与OS显著相关的临床变量,随后将具有统计学意义的因素纳入多因素Cox回归模型,以评估其在控制其他变量后对患者预后的独立影响。生存分析方面采用Kaplan-Meier方法绘制生存曲线,并通过log-rank检验比较不同临床分组间的生存差异,以判断其统计学显著性。双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 患者临床特征:180例患者中男105例,女75例。患者的平均年龄为(64.8 ± 0.36)岁。其他资料见表1。

2. 老年GBM患者OS预后因素分析:所有患者中位OS为353 d,平均OS为550 d。单因素Cox回归分析显示,年龄较大($HR=1.038$, 95%CI=1.001~1.077, $P=0.044$)是老年GBM患者预后的危险因素;术后放疗($HR=0.388$, 95%CI=0.255~0.592, $P < 0.001$)、术后化疗($HR=0.530$, 95%CI=0.347~0.810, $P=0.003$)、肿瘤分子病理存在MGMT启动子甲基化状态($HR=0.632$, 95%CI=0.432~0.926, $P=0.019$)、术后KPS评分较高($HR=0.972$, 95%CI=0.957~0.987, $P < 0.001$)、肿瘤切除程度较大($HR=0.951$, 95%CI=0.940~0.962, $P < 0.001$)是老年GBM患者预后的保护因素。见表2。多因素Cox回归分析将年龄、术后放疗、术后化疗、MGMT启动子甲基化、术后KPS评分、肿瘤切除程度这6个因素纳入Cox比例风险模型,结果显示,年龄较大($HR=1.074$, 95%CI=1.028~1.123, $P=0.001$)是老年GBM患者OS预后的危险因素;术后放疗($HR=0.473$, 95%CI=0.283~0.789, $P=0.004$)、术后KPS评分较高($HR=0.973$, 95%CI=0.955~0.991, $P=0.004$)、肿瘤切除程度较大($HR=0.934$, 95%CI=0.917~0.951, $P < 0.001$)是老年GBM患者OS预后的保护因素。

表1 180例老年胶质母细胞瘤患者人口分布和临床特征信息

项目	例数 [例(%)]	项目	例数 [例(%)]
性别		术前癫痫	
男	105(58)	有	23(13)
女	75(42)	无	157(87)
年龄(岁)		术前KPS评分(分)	
60~70	154(86)	100	11(6)
>70	26(14)	90	48(27)
原复发状态		80	93(51)
原发	162(90)	70	27(15)
复发	18(10)	60	1(1)
术后放疗		术后KPS评分(分)	
有	127(71)	100	8(4)
无	36(20)	90	26(14)
NA	17(9)	80	62(34)
术后化疗		70	63(35)
有	127(71)	60	18(10)
无	35(19)	40	3(2)
NA	18(10)	切除程度	
MGMT甲基化状态		全切除(100%)	98(54)
有	66(37)	近全切除(80%~99%)	53(29)
无	69(38)	大部分切除(60%~79%)	20(11)
NA	45(25)	部分切除(<60%)	9(5)

注: MGMT O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶; KPS 卡诺夫斯基体能状态; NA 信息缺失

3. 亚组中的OS预后因素分析:为探究不同的首发症状对老年GBM患者OS的影响,本研究使用单因素Cox回归分析发现,肿瘤切除程度较大是A组患者预后的保护因素($HR=0.929$, 95%CI=0.871~0.991, $P=0.026$);患者术后分子病理在MGMT启动子甲基化是B组患者预后的保护因素($HR=0.278$, 95%CI=0.079~0.983, $P=0.047$);术后放疗($HR=0.259$, 95%CI=0.129~0.519, $P < 0.001$)、术后化疗($HR=0.525$, 95%CI=0.279~0.991, $P=0.047$)、术后较高KPS评分($HR=0.941$, 95%CI=0.910~0.974, $P < 0.001$),以及肿瘤尽可能切除($HR=0.945$, 95%CI=0.927~0.963, $P < 0.001$)是C组患者预后的保护因素;术后放疗($HR=0.281$, 95%CI=0.090~0.878, $P=0.029$),以及肿瘤切除程度较大($HR=0.954$, 95%CI=0.936~0.972, $P < 0.001$)是D组患者预后的保护因素。将差异有统计学意义的单因素纳入多因素Cox回归分析结果显示,肿瘤切除程度较大($HR=0.929$, 95%CI=0.871~0.991, $P=0.026$)是A组患者预后的保护因素;分子病理在MGMT启动子甲基化($HR=0.278$, 95%CI=0.079~0.983, $P=0.047$)是B组预后的保护

因素；术后放疗($HR=0.332$, $95\%CI=0.151 \sim 0.731$, $P=0.006$)、术后有较高的KPS评分($HR=0.952$, $95\%CI=0.913 \sim 0.992$, $P=0.020$)，以及肿瘤切除程度较大($HR=0.948$, $95\%CI=0.928 \sim 0.968$, $P < 0.001$)是C组患者预后的保护因素。此外，术后放疗($HR=0.209$, $95\%CI=0.058 \sim 0.756$, $P=0.017$)，以及肿瘤切除程度较大($HR=0.930$, $95\%CI=0.904 \sim 0.958$, $P < 0.001$)是D组患者预后的保护因素。见表3~6。不同亚组的Kaplan-Meier生存曲线分析见图1。D组即因头痛、呕吐或

偶然发现的老年GBM患者生存时间长于其他组(D组与其他3组相比, $P < 0.05$)，其他亚组间患者生存时间比较，差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

4. CGGA数据库中老年GBM患者OS预后的影响因素：采用CGGA数据库分析影响老年GBM患者OS预后的影响因素，共纳入64例患者，其中男42例(65.6%)，女22例(34.4%)。患者的平均年龄为(64.8 ± 4.67)岁。患者中位OS为373 d，平均OS为598 d。由于CGGA数据库并未公开患者的影像

表2 180例老年胶质母细胞瘤患者OS预后的单变量和多变量Cox回归分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
性别	0.996(0.705 ~ 1.409)	0.984	—	—
年龄	1.038(1.001 ~ 1.077)	0.044	1.074(1.028 ~ 1.123)	0.001
术后放疗	0.388(0.255 ~ 0.592)	< 0.001	0.473(0.283 ~ 0.789)	0.004
术后化疗	0.530(0.347 ~ 0.810)	0.003	0.658(0.406 ~ 1.068)	0.090
肿瘤复发	1.635(0.994 ~ 2.688)	0.053	—	—
MGMT启动子甲基化	0.632(0.432 ~ 0.926)	0.019	0.837(0.550 ~ 1.273)	0.405
术前癫痫发作	1.097(0.666 ~ 1.806)	0.716	—	—
术前KPS评分(较高的KPS评分)	0.998(0.978 ~ 1.019)	0.875	—	—
术后KPS评分(较高的KPS评分)	0.972(0.957 ~ 0.987)	< 0.001	0.973(0.955 ~ 0.991)	0.004
肿瘤切除程度	0.951(0.940 ~ 0.962)	< 0.001	0.934(0.917 ~ 0.951)	< 0.001

注：OS 总生存期；HR 风险比；MGMT O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶；KPS 卡诺夫斯基体能状态；— 无数据

表3 A组老年复发胶质母细胞瘤患者OS预后的单变量和多变量Cox回归分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
性别	0.877(0.335 ~ 2.297)	0.789	—	—
年龄	1.122(0.890 ~ 1.416)	0.331	—	—
术后化疗	0.530(0.347 ~ 0.810)	0.736	—	—
MGMT启动子甲基化	1.206(0.358 ~ 4.055)	0.763	—	—
术前KPS评分(较高的KPS评分)	0.990(0.932 ~ 1.050)	0.730	—	—
术后KPS评分(较高的KPS评分)	1.003(0.972 ~ 1.036)	0.841	—	—
肿瘤切除程度	0.929(0.871 ~ 0.991)	0.026	0.929(0.871 ~ 0.991)	0.026

注：OS 总生存期；HR 风险比；MGMT O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶；KPS 卡诺夫斯基体能状态；— 无数据

表4 B组老年胶质母细胞瘤患者OS预后的单变量和多变量Cox回归分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
性别	1.534(0.577 ~ 4.079)	0.391	—	—
年龄	1.122(0.932 ~ 1.350)	0.223	—	—
术后放疗	0.878(0.193 ~ 3.986)	0.866	—	—
术后化疗	0.540(0.186 ~ 1.564)	0.256	—	—
MGMT启动子甲基化	0.278(0.079 ~ 0.983)	0.047	0.278(0.079 ~ 0.983)	0.047
术前KPS评分(较高的KPS评分)	1.017(0.939 ~ 1.101)	0.677	—	—
术后KPS评分(较高的KPS评分)	0.967(0.919 ~ 1.017)	0.197	—	—
肿瘤切除程度	0.958(0.909 ~ 1.010)	0.114	—	—

注：OS 总生存期；HR 风险比；MGMT O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶；KPS 卡诺夫斯基体能状态；— 无数据

表 5 C 组老年胶质母细胞瘤患者 OS 的预后单变量和多变量 Cox 回归分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
性别	0.606(0.354 ~ 1.037)	0.068	—	—
年龄	1.025(0.975 ~ 1.078)	0.334	—	—
术后放疗	0.259(0.129 ~ 0.519)	< 0.001	0.332(0.151 ~ 0.731)	0.006
术后化疗	0.525(0.279 ~ 0.991)	0.047	0.563(0.279 ~ 1.136)	0.109
MGMT 启动子甲基化	0.668(0.382 ~ 1.167)	0.156	—	—
术前 KPS 评分(较高的 KPS 评分)	1.019(0.965 ~ 1.077)	0.490	—	—
术后 KPS 评分(较高的 KPS 评分)	0.941(0.910 ~ 0.974)	< 0.001	0.952(0.913 ~ 0.992)	0.020
肿瘤切除程度	0.945(0.927 ~ 0.963)	< 0.001	0.948(0.928 ~ 0.968)	< 0.001

注: OS 总生存期; HR 风险比; MGMT O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶; KPS 卡诺夫斯基体能状态; — 无数据

表 6 D 组老年胶质母细胞瘤患者 OS 的预后单变量和多变量 Cox 回归分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
性别	1.739(0.881 ~ 3.431)	0.111	—	—
年龄	1.065(0.998 ~ 1.136)	0.059	—	—
术后放疗	0.281(0.090 ~ 0.878)	0.029	0.209(0.058 ~ 0.756)	0.017
术后化疗	0.555(0.191 ~ 1.612)	0.280	—	—
MGMT 启动子甲基化	0.564(0.270 ~ 1.180)	0.128	—	—
术前 KPS 评分(较高的 KPS 评分)	1.000(0.962 ~ 1.040)	0.997	—	—
术后 KPS 评分(较高的 KPS 评分)	0.976(0.951 ~ 1.002)	0.074	—	—
肿瘤切除程度	0.954(0.936 ~ 0.972)	< 0.001	0.930(0.904 ~ 0.958)	< 0.001

注: OS 总生存期; HR 风险比; MGMT O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶; KPS 卡诺夫斯基体能状态; — 无数据

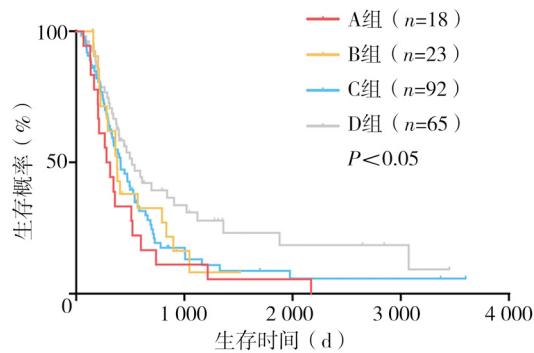


图 1 不同亚组老年胶质母细胞瘤患者的 Kaplan-Meier 生存曲线分析

学数据、术前术后 KPS 评分情况,故本研究只分析了患者的性别、年龄、原复发状态、放疗情况、化疗情况,以及分子病理 MGMT 启动子甲基化状态等指标。此外,在本研究中,复发的患者(A组),绝大多数未再次接受放疗,所以在分析这部分患者的临床预后影响因素时,未把放疗纳入分析。通过单因素及多因素 Cox 回归分析显示,术后放疗($HR=0.258$, $95\%CI=0.098 \sim 0.676$, $P=0.006$)及术后化疗($HR=0.294$, $95\%CI=0.146 \sim 0.594$, $P < 0.001$)是老年 GBM 患者 OS 的独立影响因素,并且有利于

患者的预后。CGGA 数据库收录的患者术后放疗与术后化疗的 Kaplan-Meier 生存曲线分析见图 2,结果显示术后放疗或术后化疗均会显著延长患者的 OS。

讨论 老年 GBM 的年龄界定在国际上尚无统一标准。Keime-Guibert 等^[10]的研究定义的老年胶质瘤患者年龄为 70 岁,NOA-08 的研究定义的老年胶质瘤患者的年龄为 65 岁^[11],而 Nordic 的研究则定义为 60 岁^[12]。一直以来,我国大多学者将老年 GBM 患者的年龄界限定义为大于 60 岁^[9, 13-14],因此本研究将年龄 ≥ 60 岁的患者纳入为老年 GBM 患者。由于老年 GBM 患者的情况往往比非老年患者更差,因此,最大限度地提高该类患者的生存期和生活质量非常重要。本研究发现患者的年龄、术后放疗、术后化疗、分子病理 MGMT 启动子甲基化状态、术后 KPS 评分及肿瘤切除程度是老年 GBM 患者 OS 的独立影响因素。此外,本研究发现无特异的首发症状(非癫痫发作或神经功能损害起病)的老年 GBM 患者有更好的临床预后,对于临床判断患者的预后有重要的参考价值。

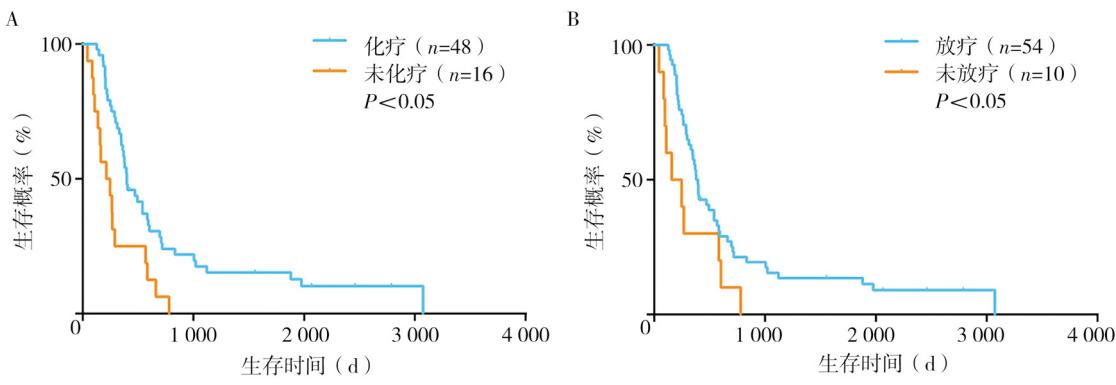


图2 CGGA数据库中老年胶质母细胞瘤患者术后化疗与术后放疗的Kaplan-Meier生存曲线分析

既往研究已经证明,年龄小于40岁的GBM患者有着更长的生存期^[15]。但是有研究显示,年龄不是老年GBM患者预后的独立影响因素^[9],然而该研究纳入的患者量较少,结论有待进一步验证。本研究表明,老年GBM患者(≥60岁)年龄越小,其预后越佳。本研究所定义的老年GBM患者年龄为≥60岁,然而现有资料并没有统一的截断年龄标准,该领域的未来研究应考虑尝试将老年GBM患者的年龄标准化,从而达到更加准确的预后判断。既往对于老年GBM患者是否进行开颅肿瘤切除存在很大的争议,但是本研究结果显示,老年GBM患者接受常规手术切除后的中位OS达到353 d。因此,对于能耐受手术的老年GBM患者建议积极接受手术治疗。

对于GBM推荐最大范围安全切除,既往研究表明尽可能切除肿瘤是高级别脑胶质瘤患者预后的重要影响因素^[16-18]。但是当肿瘤位于重要脑功能区的时候,往往无法做到肿瘤全切。如果过分追求肿瘤全切,甚至是扩大切除,导致患者因此偏瘫、失语等,预后更差。在本研究中,患者术后KPS评分是患者预后的独立影响因素,即患者术后KPS评分越高,OS越长。因此,当肿瘤位于重要脑功能区时,就需要医生作出最佳判断,一方面尽可能切除肿瘤,另一方面保全患者的重要功能。

单纯的手术并不能有效地控制GBM的生长,所以放疗长期以来是GBM患者术后的常规治疗手段^[7, 19]。与支持性治疗相比,在老年GBM患者的治疗中接受受累范围放疗与无进展生存期(progression free survival, PFS)和OS延长显著相关^[20]。此外,尚没有证据表明辐射对老年患者的生活质量或认知功能有负面影响^[21]。在本研究中,术后接受放疗可以显著延长老年GBM患者的OS。因此对于能耐受放

疗的老年GBM患者推荐术后在切口愈合的情况下(放疗会影响局部皮肤的愈合)尽早开始放疗。对于复发的GBM患者而言,放疗虽然是可以选择的治疗方式,但如果复发时间距离第1次放疗结束时间太近,则再次放疗导致放射性损伤的可能性将大大增加,所以对于复发的GBM患者是否再次接受放疗,需要权衡后作出最有益于患者的决定。

由于胶质瘤呈侵袭性生长,即使采取积极的手术切除并辅以放疗,肿瘤的复发仍然是不可避免的,所以在进一步杀灭手术残留肿瘤细胞,化疗药物则发挥着至关重要的作用。随着替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)成为成人胶质瘤的标准治疗方案,评价其在老年GBM患者中的应用价值变得尤为重要。Zarnett等^[22]通过回顾性研究发现无论是单纯大分割放疗,还是单纯TMZ化疗均可延长老年GBM患者的生存时间,并且在MGMT启动子发生甲基化的患者更适用于TMZ化疗。在Biau等^[23]的研究中,针对70岁以上的GBM患者而言,标准放疗联合TMZ化疗可使显著延长患者的生存期。在本研究中,术后化疗是老年GBM患者预后的独立影响因素,并且与术后放疗相比,口服TMZ患者的耐受性更好,所以术后口服TMZ治疗脑胶质瘤,尤其是老年GBM患者尤为适用。

MGMT基因编码的是一种DNA修复酶,可以消除替莫唑胺的烷化作用,从而降低其临床疗效^[24]。40%~45%的GBM患者表现出MGMT启动子区域的高甲基化,从而使该基因失活,并与替莫唑胺的疗效增加相关^[25-26]。对老年GBM患者进行的研究证实,这类患者的MGMT启动子甲基化率相似,为40%~60%^[27-30]。一项对233例新诊断为GBM的老年患者进行了一项大型、前瞻性、观察性研究,希望

可以根据患者 *MGMT* 启动子区状态确定患者的生存时间^[31]。研究发现无论是在诊断时接受还是作为挽救性治疗,没有 *MGMT* 启动子甲基化的患者未从任何烷化化疗中获得临床收益。然而,在有 *MGMT* 启动子甲基化的患者中,与单纯放疗(4.5 个月)比较,接受放疗+烷化化疗(7.3 个月)或单独烷化化疗(6.8 个月)的患者 PFS 更长^[31]。本研究也证实 *MGMT* 启动子区甲基化的 GBM 对替莫唑胺化疗更为敏感,并且是患者的独立预后指标。所以针对老年 GBM 患者,尤其是存在 *MGMT* 启动子区甲基化的患者,一旦确诊 GBM 之后,均应尽早实施化疗,延长生存期。

从各个分组情况看, D 组的患者,即因为一些非特异性症状[头痛和(或)呕吐等]或者偶然发现罹患 GBM 的患者,整体的生存时间高于其他组,并且肿瘤最大程度切除以及术后放疗是患者预后有利的独立影响因素。这类患者肿瘤的位置大多位于非功能区,或者肿瘤位置比较表浅、肿瘤体积较小,所以肿瘤往往可以得到全切,甚至是扩大切除,术后患者的生活质量较高,可以耐受更加全面的辅助治疗,所以这类患者的生存时间较长。对于复发的老年 GBM 患者来说,肿瘤往往较大呈弥漫性生长,甚至是多处复发,以及第 1 次术后放疗的影响,患者术前的状态往往更差;加之可能合并多种基础疾病,可能无法耐受二次手术,或者家属由于多种因素不再选择二次手术为首选治疗措施,故此群体患者量较少。但在本研究分析中手术切除程度会独立影响患者的预后,提示患者及医生对于复发的老年 GBM 患者如果有手术机会,还是应积极手术,以获得更长的生存时间。但由于本研究中样本量较小,故未来需大样本量的研究来进一步证实此结论。B 组或者 C 组患者,术前出现了癫痫发作,或者神经功能障碍,说明肿瘤已经侵犯到了患者的皮质或者功能区,此类患者由于考虑到患者术后生活质量对于生存期的影响,在肿瘤切除方面往往更加保守,尽可能地保留患者的重要脑功能区,所以此类患者的生存时间较短。

尽管本研究的大部分结果都是符合预期的,但目前的研究仍然存在一些局限性。主要局限性是缺乏患者除了手术切除、术后放化疗以外的其他术后治疗数据,以及复发性老年 GBM 组患者样本量较小,统计效能有限。未来需要一些大样本前瞻性观察研究来证实本研究结果。

综上所述,老年 GBM 患者在保留神经功能的基础上进行最大程度肿瘤切除,术后合并放化疗能显著延长患者的生存时间。在此前提之下,患者的年龄越小,预后越佳。对于复发老年 GBM 患者尽可能地切除肿瘤会延长患者的生存时间,但由于样本量有限,此结论仍需进一步研究验证。对于首发症状为癫痫的原发老年 GBM 患者当 *MGMT* 启动子存在甲基化时,患者的预后更佳。对于首发症状为偏瘫、失语等神经症状的原发老年 GBM 患者,术后放疗以及较高的 KPS 评分都是患者预后的保护因素。对于首发症状为头痛、呕吐等非特异性症状的原发老年 GBM 患者,术后放疗及尽可能的肿瘤切除会改善患者的预后,并且首发症状为头痛、呕吐等非特异性症状的原发老年 GBM 患者是所有亚组中预后最佳的。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 研究设计为崔中亮、李子为、王地、潘长青,资料收集及分析为崔中亮、赵崇舜、王晨、张嘉政、孙翌朔、赵大川、马佩珩,论文撰写为崔中亮,论文修订为张伟

参 考 文 献

- [1] Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014-2018 [J]. Neuro Oncol, 2021, 23(12 Suppl 2): iii1-iii105. DOI: 10.1093/neuonc/noab200.
- [2] Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions [J]. Neuro Oncol, 2020, 22(8): 1073-1113. DOI: 10.1093/neuonc/noaa106.
- [3] Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolamide vs maintenance temozolamide 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] Brown TJ, Brennan MC, Li M, et al. Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: a systematic review and Meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2016, 2(11): 1460-1469. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1373.
- [5] Molinaro AM, Hervey-Jumper S, Morshed RA, 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.
- [6] Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011 [J]. Neuro Oncol, 2014, 16 Suppl 4(Suppl 4): iv1-63. DOI: 10.1093/neuonc/nou223.

[7] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 987-996. DOI: 10.1056/NEJMoa043330.

[8] Johnson DR, O'Neill BP. Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era[J]. *J Neurooncol*, 2012, 107(2): 359-364. DOI: 10.1007/s11060-011-0749-4.

[9] 刘竞辉, 娄森, 冀培刚, 等. 老年胶质瘤预后相关因素分析[J]. 中南大学学报(医学版), 2018, 43(4): 403-409. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2018.04.011.
Liu JH, Lou M, Ji PG, et al. Analysis of prognostic factors for survival in elderly patients with glioma[J]. *Cent South Univ(Med Sci)*, 2018, 43(4): 403-409.

[10] Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(15): 1527-1535. DOI: 10.1056/NEJMoa065901.

[11] Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(7): 707-715. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70164-X.

[12] Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(9): 916-926. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70265-6.

[13] 王秉恒, 季楠. 青年与老年胶质母细胞瘤患者的临床与免疫特征差异[J]. *临床神经外科杂志*, 2024, 21(5): 495-500. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7770.2024.05.003.
Wang BH, Ji N. Differences in clinical and immune characteristics between young and elderly glioblastoma patients[J]. *Journal of Clinical Neurosurgery*, 2024, 21(5): 495-500.

[14] 郭昱琪, 郑慧, 黄娜. 术前营养状态对老年胶质母细胞瘤患者预后的影响研究[J]. *实用心脑肺血管病杂志*, 2024, 32(6): 64-67. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.148.
Guo YQ, Zheng H, Huang N. Impact of preoperative nutritional status on the prognosis of elderly patients with glioblastoma[J]. *Pract J Cardiac Cereb Pneum Vasc Dis*, 2024, 32(6): 64-67.

[15] 张卫东. 胶质母细胞瘤患者预后相关因素分析[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.

[16] Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival[J]. *J Neurosurg*, 2001, 95(2): 190-198. DOI: 10.3171/jns.2001.95.2.0190.

[17] McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma[J]. *J Neurosurg*, 2009, 110(1): 156-162. DOI: 10.3171/2008.4.17536.

[18] Sanai N, Polley MY, McDermott MW, et al. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas[J]. *J Neurosurg*, 2011, 115(1): 3-8. DOI: 10.3171/2011.2.jns10998.

[19] Chaichana KL, Garzon-Muvdi T, Parker S, et al. Supratentorial glioblastoma multiforme: the role of surgical resection versus biopsy among older patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(1): 239-245. DOI: 10.1245/s10434-010-1242-6.

[20] Arvold ND, Tanguturi SK, Aizer AA, et al. Hypofractionated versus standard radiation therapy with or without temozolomide for older glioblastoma patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 92(2): 384-389. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.017.

[21] Roa W, Brasher PM, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(9): 1583-1588. DOI: 10.1200/JCO.2004.06.082.

[22] Zarnett OJ, Sahgal A, Gosio J, et al. Treatment of elderly patients with glioblastoma: a systematic evidence-based analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(5): 589-596. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.3739.

[23] Biau J, Chautard E, De Schlichting E, et al. Radiotherapy plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma: a "real-life" report[J]. *Radiat Oncol*, 2017, 12(1): 197. DOI: 10.1186/s13014-017-0929-2.

[24] Hegi ME, Diserens AC, Godard S, et al. Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(6): 1871-1874. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-03-0384.

[25] Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(19): 1350-1354. DOI: 10.1056/NEJM200011093431901.

[26] Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 997-1003. DOI: 10.1056/NEJMoa043331.

[27] Sijben AE, McIntyre JB, Roldán GB, et al. Toxicity from chemoradiotherapy in older patients with glioblastoma multiforme[J]. *J Neurooncol*, 2008, 89(1): 97-103. DOI: 10.1007/s11060-008-9593-6.

[28] Gerstner ER, Yip S, Wang DL, et al. Mgmt methylation is a prognostic biomarker in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma[J]. *Neurology*, 2009, 73(18): 1509-1510. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181bf9907.

[29] Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. Temozolomide concomitant and adjuvant to radiotherapy in elderly patients with glioblastoma: correlation with MGMT promoter methylation status[J]. *Cancer*, 2009, 115(15): 3512-3518. DOI: 10.1002/cncr.24406.

[30] Minniti G, Salvati M, Arcella A, et al. Correlation between O6-methylguanine-DNA methyltransferase and survival in elderly patients with glioblastoma treated with radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide[J]. *J Neurooncol*, 2011, 102(2): 311-316. DOI: 10.1007/s11060-010-0324-4.

[31] Reifenberger G, Hentschel B, Felsberg J, et al. Predictive impact of MGMT promoter methylation in glioblastoma of the elderly[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(6): 1342-1350. DOI: 10.1002/ijc.27385.

(收稿日期: 2024-12-02)

(本文编辑: 王影)