

·综述·

老年胶质母细胞瘤的治疗进展

杜芳芳 王政 姜炜

天津市环湖医院放疗科 300350

通信作者: 姜炜, Email: wjianghh@163.com

【摘要】 虽然目前在最大限度的安全切除的基础上辅助 Stupp 方案治疗已经成为大多数指南推荐的成年胶质母细胞瘤 (GBM) 的标准一线治疗方案, 但是该方案中并未包含老年患者 (>70 岁)。因此, 对于占 GBM 发病人数近 50% 的老年患者来说, 目前仍缺乏统一的标准治疗方案。究其原因可能是老年患者大多体能评分不佳, 其他系统合并症较多, 以及家庭社会等因素导致老年 GBM 患者往往不能接受规范化治疗, 从而造成总体预后较差。近年来随着对老年 GBM 患者关注度的逐渐提高, 已经有越来越多的相关研究开展。笔者通过对老年 GBM 的分子病理特征以及最新相关临床研究结果进行综述, 为临床选择最佳的个体化治疗方案提供循证医学依据。

【关键词】 胶质母细胞瘤; 老年人; 治疗; 分子特征

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.017](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.017)

Progress on glioblastoma treatment for the elderly

Du Fangfang, Wang Zheng, Jiang Wei

Department of Radiotherapy, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China

Corresponding author: Jiang Wei, Email: wjianghh@163.com

【Abstract】 Although maximal safe surgery and adjuvant Stupp protocols are the first line treatment of glioblastoma (GBM) recommended by several guidelines, patients >70 years old are excluded from this protocol. No identical treatment exists for elderly patients who account for nearly 50% of all cases. Elderly patients do not receive standard treatment because of certain reasons, including low physical fitness score, multiple comorbidities, and social and family factors. Hence, the prognosis of the elderly is poor. Many clinical trials have emerged to analyze GBM in elderly patients. This review describes the molecular features and new clinical trials of elderly GBM to provide medical evidence for the individualized treatment of elderly patients.

【Key words】 Glioblastoma; Aged; Therapy; Molecular features

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.017](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.017)

胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 作为最常见的神经系统原发恶性肿瘤, 其中位发病年龄为 64 岁^[1]。目前对老年患者的年龄定义不尽相同, 大部分的研究将老年的年龄界定为 70 岁以上, 也有研究界定为 65 岁或 60 岁^[2]。目前统计数据表明 GBM 的中位生存期已达到 14 个月, 5 年生存率接近 10%^[3]。然而老年 GBM 的治疗效果仍不理想。分析原因, 除了年龄因素外, 老年 GBM 患者还存在体能评分相对较低且多伴有其他系统合并症等预后不利因素。因此, 在老年 GBM 患者耐受程度的

基础上制定合适的治疗方案是提高老年 GBM 患者疗效的关键。我们将对近年来老年 GBM 的分子病理特征以及临床方面的研究进展进行综述。

1 分子病理特征

世界卫生组织在 2016 版中枢神经系统肿瘤分类中首次根据异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, IDH) 的突变状态将 GBM 分为 IDH 野生型及 IDH 突变型^[4]。NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 神经系统肿瘤治疗指

南中也首次加入了 O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) 启动子甲基化状态这一重要的分子标志物, 来协助老年 GBM 患者辅助放化疗策略的制定^[5]。已经有高级别循证医学证据证实了伴有 IDH 突变的 GBM 患者预后往往更好^[6]。癌症基因组图谱项目研究还发现 IDH 基因突变在预后最好的前神经元亚型 GBM 中最为多见, 而该亚型中几乎均为年轻患者^[6]。MGMT 是一个重要的 DNA 修复酶, MGMT 启动子甲基化在 GBM 患者中的发生率为 40%~45%, 其中老年 (>65 岁) 患者的阳性率为 40%~60%^[7-9]。MGMT 启动子甲基化状态已经被大量研究证实与替莫唑胺的疗效密切相关^[8-9]。除了 IDH 以及 MGMT 启动子甲基化之外, 其他一些诸如抑癌基因 TP53 突变、表皮生长因子受体扩增、端粒酶逆转录酶突变和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白 2A 缺失等都被认为可能与老年 GBM 患者的预后相关^[10-13]。

2 临床治疗

2.1 手术

最大范围的安全切除手术是目前新诊断 GBM 的首选治疗手段, 其在为患者带来显著的生存获益的同时还可以获取组织学标本进行分子病理检测。虽然相对于年轻患者来说, 老年 GBM 患者往往同时伴有体能评分不佳以及合并其他系统疾病等危险因素, 但是目前已经有大量的研究证实最大范围的安全切除手术相对于活检术而言, 可以带来明显的生存获益^[14-17]。2003 年一项针对老年 (>65 岁) GBM 患者的随机对照研究结果显示, 相对于单纯接受活检的患者来说, 接受手术切除可以使生存期显著延长 (2.8 倍)^[14]。Almenawer 等^[15]通过分析 1970 年至 2014 年发表的相关研究数据, 分析老年 GBM 的最佳切除范围 (活检、部分切除及全切除) 对患者总生存期 (overall survival, OS)、无疾病进展生存期 (progression free survival, PFS) 及神经功能状态的影响。最终结果指出, 实现肿瘤全切除的老年 GBM 患者的 OS、PFS 以及术后神经功能的恢复均优于仅接受活检或部分切除的患者。随后欧洲癌症研究和治疗组织 (EORTC) 的一项试验 (EORTC 26062) 结果也指出, 接受活检的患者生存期较手术患者短, 但作者同时也指出, 尽管切

除手术可以使患者获益, 但是同时还应注意对于手术风险的评估^[16]。因此, 目前对于新诊断的老年 GBM 患者来说首先推荐进行最大范围的安全切除手术。

2.2 术后辅助治疗

2.2.1 放疗

放疗也是老年 GBM 患者的有效治疗手段。2005 年法国一项前瞻性多中心随机对照研究结果首次证实了对于体能评分较好的新诊断老年 GBM 患者来说, 接受放疗较最佳支持治疗具有明显的生存获益。该研究共纳入了 81 例卡氏评分 (Karnofsky performance score, KPS) >70 分的新诊断老年 (>70 岁) GBM 患者, 随机分为放疗组和对照组, 其中放疗组处方剂量为 50.4 Gy/28 f, 而对照组仅给予最佳支持治疗。最终该研究因为放疗组显著性的生存获益而提前结束了, 两组患者的 OS 分别为 29.1 周和 16.9 周。同时该研究的作者还指出放疗组患者并未出现认知功能和生活质量方面的不良影响^[18]。随后的其他相关研究也得到了类似结果^[19-21]。虽然目前已经证实了放疗对于新诊断老年 GBM 的应用价值, 但是其最佳的剂量分割模式仍存在争议。许多学者尝试通过短程放疗来作为传统的常规分割放疗的有效替代手段, 从而实现缩短住院时间以及降低神经系统毒性的目的。2004 年 Roa 等^[22]首次公布了一项相关的前瞻性随机对照研究结果。该研究将 100 例新诊断老年 (>60 岁) GBM 术后患者随机分为低分割放疗组 (40 Gy/15 f) 和常规分割放疗组 (60 Gy/30 f), 最终结果显示, 两组之间 OS 差异无统计学意义。进一步分析发现, 低分割放疗组患者除了治疗时间有效缩短之外, 治疗中断率及激素剂量增加率均低于常规分割放疗组。Lutterbach 和 Ostertag^[23]在随后的一项回顾性研究中也得出了相似的结果。在此基础上, 另外一项大型随机对照临床研究 (Nordic) 进一步扩大入组患者至 291 例 (>65 岁), 将接受放疗的患者随机分为低分割放疗组 (34 Gy/10 f) 和常规分割放疗组 (60 Gy/30 f), 最终结果显示, 低分割放疗组的 OS 显著优于常规分割放疗组 (7.5 月 vs. 6.0 月)^[24]。但是该研究者同时也指出常规分割放疗组患者具备较多的预后不利因素, 例如术后至放疗的间隔时间明显长于低分割放疗组患者。总之, 与最佳支持治疗相比, 放疗可以带来显著的生存获益。

我们认为,对于分割模式来说,目前仍缺乏高级别循证医学证据支持短疗程放疗明显优于常规分割放疗,但是对于体能评分较差(KPS<70分)的患者来说,短疗程放疗可能更具应用优势。体能评分较好(KPS>70分)的老年患者与年轻患者在放疗耐受性方面差异无统计学意义,常规分割放疗以及短疗程放疗均可作为其有效辅助治疗手段。

2.2.2 化疗

2004年法国的Chinot等^[25]发表了一项单中心非随机对照前瞻性II期研究结果,该研究应用替莫唑胺单药一线治疗新诊断老年(>70岁)GBM患者,最终结果显示,PFS及OS分别为5个月和6.4个月,重度骨髓抑制发生率不足10%。该研究中虽然未提及肿瘤的MGMT启动子甲基化状态,但初步证实了替莫唑胺单药治疗新诊断老年GBM患者的安全性及有效性。随后法国神经肿瘤学家协会针对体能评分不佳的新诊断老年GBM患者的研究也得出了相似的结果,同时指出了伴有MGMT启动子甲基化的患者更可能从替莫唑胺的治疗中获益^[26]。

由此可见,替莫唑胺与放疗均可以作为新诊断老年GBM患者的有效治疗手段。目前已经有两个大型多中心随机对照III期临床研究对两者的疗效直接进行了对比^[24,27]。前文所提及的Nordic研究中除了分析不同放疗分割模式的效果之外,还纳入了与替莫唑胺单药化疗效果的对比。该研究结果显示,替莫唑胺单药化疗组患者的OS与低分割放疗组(34 Gy/10 f)患者接近(8.3个月 vs. 7.5个月),且均优于常规分割放疗组(6.0个月)^[24]。同年,德国的另外一项大型随机对照III期临床研究(NO-A-08)指出,对于新诊断老年GBM患者来说,替莫唑胺剂量密度治疗方案与常规放疗的疗效接近(9.6个月 vs. 8.8个月)^[8]。虽然替莫唑胺单药治疗组患者并未体现出类似Nordic研究中的显著生存优势,但进一步的亚组分析发现,对于伴有MGMT启动子甲基化的患者来说,替莫唑胺的化疗效果显著优于放疗(OS及PFS分别为8.4和4.6个月)。然而对于MGMT启动子非甲基化的患者则得出了相反的结果。根据以上研究结果,我们认为对于MGMT启动子甲基化的患者不适合采用单纯放疗,而对于MGMT启动子非甲基化的患者不适合采用单纯替莫唑胺化疗。

2.2.3 放疗联合替莫唑胺化疗

目前仍缺乏高级别循证医学证据支持放化疗联合的Stupp方案在新诊断老年GBM患者中的应用。一项包含16个非随机对照研究的Meta分析结果指出,在放疗的基础上联合替莫唑胺化疗可进一步降低新诊断老年GBM患者的疾病死亡风险和疾病进展率,对于具有良好预后因素(广泛切除或者KPS评分高)的患者来说则更为显著,同时联合治疗组患者的总体耐受性较好^[28]。随后Perry等^[16]进行的一项多中心随机对照临床研究结果也得出了相似的观点。该研究共纳入562例新诊断老年GBM患者(中位年龄73岁),随机分为低分割放疗组(40 Gy/15 f)和同步放化疗(40 Gy/15 f+替莫唑胺)+辅助替莫唑胺化疗组(即联合治疗组),最终结果显示,联合治疗组患者的OS及PFS均显著优于低分割放疗组。虽然联合治疗组患者更容易出现恶心、呕吐、便秘等不良反应,但程度大多较轻且两治疗组间生活质量无显著差异。该研究作者还根据MGMT启动子甲基化状态进行了亚组分析,结果显示,对于MGMT启动子甲基化的患者,联合治疗组和低分割放疗组的OS分别为13.5和7.7个月;对于MGMT启动子非甲基化的患者,两治疗组的OS分别为10和7.9个月。由此可见MGMT启动子甲基化患者从附加的替莫唑胺化疗中获益更为明显。MGMT启动子非甲基化的患者也可从替莫唑胺联合治疗中获益,该研究作者分析原因可能与对于MGMT启动子甲基化判断的cut-off值选择过高相关。另外该研究还进行了不同年龄(65~70岁、71~75岁、>76岁)的亚组分析,结果指出替莫唑胺化疗带来的额外生存获益并未因年龄的增长而降低。总的来说,新诊断老年GBM患者在放疗基础上联合替莫唑胺化疗可以带来进一步的生存获益,同时耐受性相对较好,进行MGMT启动子甲基化的检测有利于筛选最佳获益人群。

2.2.4 放疗联合贝伐单抗(bevacizumab, BEV)治疗

BEV是一种重组人源性免疫球蛋白G1(IgG1)单克隆抗体,能够阻断血管内皮生长因子受体介导的下游信号转导通路,减少新生血管的生成。AVAglio和RTOG-0825两项大型随机对照III期临床研究结果均显示,BEV联合标准Stupp方案虽然延长了新诊断GBM患者的PFS,但并未实现最

终 OS 的延长^[29-30]。同时, BEV 治疗还会带来更高的治疗相关不良反应的发生率以及生活质量的下降。AVAglio 研究还针对不同年龄亚组进行了分析, 结果显示 70 岁以上患者无 PFS 及 OS 的相关获益。另外一项相关研究中纳入了 120 例年龄>65 岁的 GBM 患者, 平均 KPS 为 80 分, 最终多因素分析结果显示, 年龄、较高 KPS 评分、BEV 应用为独立预后因素, 加用 BEV 组的中位生存期明显优于对照组^[31]。我们认为, 新诊断老年 GBM 患者在放疗或化疗的基础上进一步联合 BEV 治疗虽然可能会带来 PFS 的获益, 但是并不能转化为最终的生存获益, 同时还会面临并发症增加以及生活质量降低的风险。

3 小结

总的来说, 目前对于新诊断老年 GBM 患者仍缺乏公认的标准治疗方案。究其原因, 首先手术以及术后辅助治疗方面仍缺乏足够的高级循证医学证据, 其次是对于“老年”患者仍缺乏在年龄方面的明确界定。但是, 结合本文中提及的相关临床研究结果, 我们认为目前可参照以下原则制定新诊断的老年 GBM 的个体化治疗策略: ①对于可手术患者推荐最大限度的安全切除; ②术后推荐接受常规分割或低分割模式下的局部放疗, 对于体能评分不佳的患者推荐采用低分割模式放疗; ③推荐进行 MGMT 启动子甲基化等重要分子标志物的检测; ④对于伴有 MGMT 启动子甲基化且体能评分较好的患者, 推荐在放疗基础上联合替莫唑胺进行同步以及续贯化疗; ⑤对于 MGMT 启动子非甲基化的患者可考虑单纯放疗, 对于部分体能评分较好的患者可考虑在放疗的基础上尝试联合其他类型化疗药物治疗或参加相关临床试验。总之, 对于新诊断的老年 GBM 患者推荐根据上述治疗原则选择个体化的治疗策略, 同时期望将来有更多的相关研究提供治疗依据。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 杜芳芳负责查阅文献、论文的撰写; 王政负责补充文献、论文的完善; 姜炜负责论文的审阅。

参 考 文 献

- [1] 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): Siv1-iv63. DOI: 10.1093/neuonc/nou223.
- [2] Okada M, Miyake K, Tamiya T. Glioblastoma Treatment in the Elderly[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2017, 57(12): 667-676. DOI: 10.2176/nmc.ra.2017-0009.
- [3] Park KS, Lee HW, Park SH, et al. The clinical significance of fascin expression in a newly diagnosed primary glioblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2016, 129(3): 495-503. DOI: 10.1007/s11060-016-2200-3.
- [4] 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. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- [5] Nabors LB, Portnow J, Ammirati M, et al. NCCN Guidelines Insights: Central Nervous System Cancers, Version 1.2017[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(11): 1331-1345. DOI: 10.6004/jncn.2017.0166.
- [6] Cheng HB, Yue W, Xie C, et al. IDH1 mutation is associated with improved overall survival in patients with glioblastoma: a meta-analysis[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(6): 3555-3559. DOI: 10.1007/s13277-013-0934-5.
- [7] Turcan S, Rohle D, Goenka A, et al. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype[J]. *Nature*, 2012, 483(7390): 479-483. DOI: 10.1038/nature10866.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Batchelor TT, Betensky RA, Esposito JM, et al. Age-Dependent Prognostic Effects of Genetic Alterations in Glioblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(1): 228-233. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-0841-3.
- [11] Bozdag S, Li AG, Riddick G, et al. Age-Specific Signatures of Glioblastoma at the Genomic, Genetic, and Epigenetic Levels[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62982[2018-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3639162>. DOI: 10.1371/journal.pone.0062982.
- [12] Parsons DW, Jones S, Zhang XS, et al. An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme[J]. *Science*, 2008, 321(5897): 1807-1812. DOI: 10.1126/science.1164382.
- [13] Arita H, Yamasaki K, Matsushita Y, et al. A combination of TERT promoter mutation and MGMT methylation status predicts clinically relevant subgroups of newly diagnosed glioblastomas[J/OL]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4:

[1] Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. Cbtrus Statistical Report:

- 79[2018-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4977715>. DOI: 10.1186/s40478-016-0351-2.
- [14] Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M, et al. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people—a randomised study[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2003, 145(1): 5–10. DOI: 10.1007/s00701-002-1030-6.
- [15] Almenawer SA, Badhiwala JH, Alhazzani W, et al. Biopsy versus partial versus gross total resection in older patients with high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(6): 868–881. DOI: 10.1093/neuonc/nou349.
- [16] Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(11): 1027–1037. DOI: 10.1056/NEJMoa1611977.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Scott J, Tsai YY, Chinnaiyan P, et al. Effectiveness of radiotherapy for elderly patients with glioblastoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(1): 206–210. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.033.
- [20] Marijnen CAM, van den Berg SMP, van Duinen SG, et al. Radiotherapy is effective in patients with glioblastoma multiforme with a limited prognosis and in patients above 70 years of age: A retrospective single institution analysis[J]. *Radiother Oncol*, 2005, 75(2): 210–216. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.03.004.
- [21] Idbah A, Taillibert S, Simon JM, et al. Short course of radiation therapy in elderly patients with glioblastoma multiforme[J]. *Cancer Radiother*, 2008, 12(8): 788–792. DOI: 10.1016/j.canrad.2008.05.007.
- [22] Roa W, Brasher PMA, 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.
- [23] Lutterbach J, Ostertag C. What Is the Appropriate Radiotherapy Protocol for Older Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma?[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(12): 2869–2870. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.238.
- [24] Malmström A, Grönberg 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.
- [25] Chinot OL, Barrie M, Frauger E, et al. Phase II study of temozolomide without radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme in an elderly populations[J]. *Cancer*, 2004, 100(10): 2208–2214. DOI: 10.1002/cncr.20224.
- [26] Gállego Pérez-Larraya J, Ducray F, Chinot O, et al. Temozolomide in Elderly Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma and Poor Performance Status: An ANOCEF Phase II Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(22): 3050–3055. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.8086.
- [27] 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.
- [28] Yin AA, Zhang LH, Cheng JX, et al. The Predictive but Not Prognostic Value of MGMT Promoter Methylation Status in Elderly Glioblastoma Patients: A Meta-Analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85102[2018-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24454798>. DOI: 10.1371/journal.pone.0085102.
- [29] Chinot OL, 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.
- [30] Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(8): 699–708. DOI: 10.1056/NEJMoa1308573.
- [31] Babu R, Komisarow JM, Agarwal VJ, et al. Glioblastoma in the elderly: the effect of aggressive and modern therapies on survival[J]. *J Neurosurg*, 2016, 124(4): 998–1007. DOI: 10.3171/2015.4.JNS142200.

(收稿日期: 2018-11-16)