

中图分类号: R969.3; R739.41 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)18-0104-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.18.025



# 首次联用卡莫司汀和替莫唑胺治疗后复发性高级别 脑胶质瘤患者生存情况及其影响因素分析\*

高凯<sup>1</sup>, 刘常权<sup>2</sup>, 杜蓓<sup>3</sup>, 范杰<sup>1</sup>, 邵连彬<sup>1</sup>

(1. 河北工程大学附属医院, 河北 邯郸 056002; 2. 华北医疗健康集团邢台总医院, 河北 邢台 054000;  
3. 邢台医学高等专科学校第二附属医院, 河北 邢台 054000)

**摘要:**目的 探讨首次联用卡莫司汀和替莫唑胺治疗复发性高级别脑胶质瘤患者的生存情况及其影响因素。方法 选取河北工程大学附属医院2015年9月至2020年8月收治的患者156例,按治疗方案的不同分为对照组(56例)和观察组(100例)。两组患者均予注射用替莫唑胺治疗,观察组患者加用卡莫司汀注射液,两组均治疗12周,随访3年。以单因素分析筛选有统计学意义的指标,以多因素 Logistic 回归分析患者经联合用药后生存情况的影响因素。结果 观察组客观缓解率为66.00%,疾病控制率为97.00%,显著高于对照组的33.93%,78.57%( $P < 0.05$ )。观察组患者中生存64例(64.00%),死亡36例(36.00%)。观察组与对照组不良反应发生率相当(13.00%比10.71%, $P > 0.05$ )。多因素回归分析结果显示,最大病变面积[OR = 36.000, 95% CI(5.246, 247.061),  $P < 0.001$ ]、相对脑血容量(rCBV)[OR = 2.228, 95% CI(1.282, 3.871),  $P = 0.004$ ]、相对脑血流量(rCBF)[OR = 1.713, 95% CI(1.011, 2.904),  $P = 0.046$ ]、相对通透性表面积乘积(rPS)[OR = 1.524, 95% CI(1.129, 2.057),  $P = 0.006$ ]是患者生存情况的独立危险因素。结论 与单用替莫唑胺比较,加用卡莫司汀可进一步改善复发性高级别脑胶质瘤患者的近期疗效。最大病变面积、rCBV、rCBF及rPS是患者首次联用卡莫司汀和替莫唑胺治疗后生存情况的独立危险因素,其影响效果可能与各因素反映的患者肿瘤细胞侵袭性、肿瘤微环境和瘤区供血情况相关。

**关键词:**复发性高级别脑胶质瘤;卡莫司汀;替莫唑胺;临床疗效;生存情况;影响因素

## Survival Status of Patients with Recurrent High - Grade Glioma After the First Combination Therapy with Carmustine and Temozolomide and Its Influencing Factors

GAO Kai<sup>1</sup>, LIU Changquan<sup>2</sup>, DU Bei<sup>3</sup>, FAN Jie<sup>1</sup>, SHAO Lianbin<sup>1</sup>

(1. The Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Handan, Hebei, China 056002; 2. Xingtai General Hospital, North China Medical and Health Group, Xingtai, Hebei, China 054000; 3. The Second Affiliated Hospital of Xingtai Higher Medical College, Xingtai, Hebei, China 054000)

**Abstract: Objective** To investigate the survival status of patients with recurrent high - grade glioma after the first combination therapy with carmustine and temozolomide and its influencing factors. **Methods** A total of 156 patients admitted to the Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering from September 2015 to August 2020 were selected and divided into the control group (56 cases) and the observation group (100 cases) according to different treatment regimens. The patients in the two groups were treated with Temozolomide for Injection, on this basis, the patients in the observation group were treated with Carmustine Injection. Both groups were treated for 12 weeks and followed up for three years. The statistically significant indicators were screened by the univariate analysis, the influencing factors of patients' survival status after combination therapy were explored by the multivariate

\*基金项目:河北省医学科学研究课题[20220646]。

第一作者:高凯,男,硕士,主治医师,研究方向为脑肿瘤的治疗,(电子信箱)hevi2005@163.com。

等水平并改善临床症状[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(9):4042-4047.

[16] 沈雪, 司红红, 王丽丽, 等. 益气消瘕方对子宫肌瘤大鼠子宫组织ER、PR、VEGF、VEGFR1、VEGFR2表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(11):2618-2621.

[17] 王蓓蓓, 李晓娟. 子宫肌瘤患者血清VEGF、IFN- $\alpha$ 、IL-6水平变化及意义[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(12):1589-1592.

[18] 尹鹏林, 姜萌萌, 朱亚萍, 等. 中药促治疗性血管新生研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(12):134-139.

[19] 郝淑琴. 中医活血化瘀法治疗子宫肌瘤的临床分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(17):169.

[20] RAUTELA J, SOUZA - FONSECA - GUIMARAES F, HEDIYEH - ZADEH S, et al. Molecular insight into targeting the NK cell immune response to cancer [J]. Immunol Cell Biol, 2018, 96(5):477-484.

[21] 温小娟, 陈柏君, 黄睿珏, 等. 血府逐瘀汤联合米非司酮治疗子宫肌瘤疗效和安全性 Meta 分析[J]. 中国药业, 2021, 30(13):105-112.

(收稿日期:2023-09-19;修回日期:2024-03-15)

Logistic regression analysis. **Results** The objective remission rate and disease control rate in the observation group was 66.00%, 97.00% respectively, which were significantly higher than 33.93% and 78.57% in the control group ( $P < 0.05$ ). A total of 64 cases (64.00%) survived and 36 cases (36.00%) died in the observation group. The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (13.00% vs. 10.71%,  $P > 0.05$ ). The multiple regression analysis showed that the maximum lesion area [ $OR = 36.000, 95\%CI (5.246, 247.061), P < 0.001$ ], relative cerebral blood volume (rCBV) [ $OR = 2.228, 95\%CI (1.282, 3.871), P = 0.004$ ], relative cerebral blood flow (rCBF) [ $OR = 1.713, 95\%CI (1.011, 2.904), P = 0.046$ ] and relative permeability surface - area product (rPS) [ $OR = 1.524, 95\%CI (1.129, 2.057), P = 0.006$ ] were the independent risk factors for the survival status of patients. **Conclusion** Compared with temozolomide alone, the addition of carmustine can further improve the short - term efficacy in patients with recurrent high - grade glioma. The maximum lesion area, rCBV, rCBF and rPS are the independent risk factors for the survival status of patients after the first combination therapy with carmustine and temozolomide. The effects may be related to the invasiveness of tumor cells, tumor microenvironment, and blood supply in the tumor area reflected by the above factors.

**Key words:** recurrent high - grade glioma; carmustine; temozolomide; clinical efficacy; survival status; influencing factor

脑胶质瘤为严重的中枢神经系统肿瘤,其中高级别脑胶质瘤(包括脑胶质母细胞瘤和脑胶质星形细胞瘤等)具有侵袭性高和易复发的特点,给患者的生存和生活质量带来了巨大挑战<sup>[1-2]</sup>。近年来,卡莫司汀和替莫唑胺等靶向治疗药物作为治疗高级别脑胶质瘤的重要手段引起了广泛关注<sup>[3-4]</sup>。但目前关于两药联用对复发性高级别脑胶质瘤患者生存情况及其影响因素的系统分析相对不足。鉴于此,本研究中探讨了相应方案的疗效及患者的生存情况,并通过二元 Logistic 回归分析探寻首次联合治疗后患者生存情况的影响因素,以期为提高患者预后质量提供参考和指导。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

**纳入标准:**符合《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南(2015)》<sup>[5]</sup>中复发性高级别脑胶质瘤诊断标准;首次接受卡莫司汀或替莫唑胺治疗;骨髓功能、肝肾功能及精神状态正常;临床资料完整。本研究经医院医学伦理委员会审批,患者或其家属签署知情同意书。

**排除标准:**合并其他颅脑疾病或恶性肿瘤疾病;随访期内死于其他疾病或意外;对卡莫司汀和替莫唑胺有禁忌证。

**病例选择与分组:**选取河北工程大学附属医院2015年9月至2020年8月收治的复发性高级别脑胶质瘤患者156例,按治疗方案的不同分为对照组(56例)和观察组(100例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。详见表1。

### 1.2 方法

两组患者均予注射用替莫唑胺(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20183510,规格为每瓶0.1g)100 mg / m<sup>2</sup>静脉注射,每天1次,连续给药3周后停用1周,为1个疗程。观察组患者加予卡莫司汀注射液(河北美图制药有限责任公司,国药准字H13023026,规格

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

| 组别           | 性别(男/女,例) | 年龄( $\bar{X} \pm s$ ,岁) | 体质量指数( $\bar{X} \pm s$ ,kg / m <sup>2</sup> ) |
|--------------|-----------|-------------------------|---|
| 对照组(n=56)    | 35/21     | 64.52 ± 8.65            | 21.87 ± 3.26                                  |
| 观察组(n=100)   | 61/39     | 64.17 ± 8.49            | 22.14 ± 3.20                                  |
| $\chi^2/t$ 值 | 0.034     | 0.245                   | 0.502   |
| P值           | 0.854     | 0.807                   | 0.616   |

为每支2g:125mg)静脉注射,每次125 mg / m<sup>2</sup>,每天1次。两组均治疗12周。

### 1.3 观察指标、治疗效果及相关性分析

**观察指标:**利用医院信息系统(HIS)调取患者相关临床信息,包括性别、年龄、病程、最大病变面积、相对(瘤区相对对侧,下同)脑血容量(rCBV)、相对脑血流量(rCBF)、相对通透性表面积乘积(rPS)、世界卫生组织(WHO)肿瘤患者体力状况(PS)评分<sup>[6]</sup>、神经功能缺损情况、是否有合并症及是否接受过放射治疗等。其中,rCBF及rPS数据由多层螺旋CT灌注成像检查获得;rCBV数据由PWI检查获得;肿瘤患者PS分6个等级,0级为无症状且可正常活动,1级为有症状但能自行照常活动,2级为有中等程度症状,需较多休息,但仍能照常进行部分日常活动,3级为有较重症状、需大量休息、仅能进行有限的日常活动,4级为卧床不起、基本无法进行日常活动,5级为去世;神经功能采用简易精神状态量表(MMSE)<sup>[7]</sup>评估,满分30分,>24分为无神经功能缺损,且得分越高提示神经功能越正常。

**近期疗效<sup>[8]</sup>:**结果包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)及疾病进展(PD);客观缓解(OR) = PR + CR,疾病控制(DC) = SD + PR + CR。

**安全性:**观察治疗期间两组患者恶心呕吐、腹泻、肝功能异常、感染等不良反应发生情况。

**预后及相关性分析:**治疗结束后随访3年,观察患

者经联合用药后的生存情况,并将其分为生存组和死亡组。对前述观察指标进行单因素分析,选取其中有统计学意义的指标为自变量,以患者的生存情况为因变量,赋值后(生存组赋值为0,死亡组赋值为1)进行Logistic多因素回归分析,寻找联合治疗影响生存情况的独立危险因素。

#### 1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0和R 4.3.1统计学软件分析。计数资料以频数或百分比表示,行 $\chi^2$ 检验或秩和检验;计量资料符合正态分布且方差齐时以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2至表5。

表2 两组患者近期疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of short-term efficacy between the two groups [case (%)]

| 组别             | CR   | PR        | SD        | PD        | OR        | DC        |
|----------------|------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 对照组( $n=56$ )  | 0(0) | 19(33.93) | 25(44.64) | 12(21.43) | 19(33.93) | 44(78.57) |
| 观察组( $n=100$ ) | 0(0) | 66(66.00) | 31(31.00) | 3(3.00)   | 66(66.00) | 97(97.00) |
| $\chi^2$ 值     |      |           |           |           | 14.889    | 14.028    |
| $P$ 值          |      |           |           |           | <0.001    | <0.001    |

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 3 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%)]

| 组别             | 恶心呕吐    | 腹泻      | 肝功能异常   | 感染      | 合计        |
|----------------|---------|---------|---------|---------|-----------|
| 对照组( $n=56$ )  | 2(3.57) | 0(0)    | 2(3.57) | 2(3.57) | 6(10.71)  |
| 观察组( $n=100$ ) | 5(5.00) | 3(3.00) | 2(2.00) | 3(3.00) | 13(13.00) |
| $\chi^2$ 值     |         |         |         |         | 0.175     |
| $P$ 值          |         |         |         |         | 0.675     |

## 3 讨论

### 3.1 研究背景

复发性高级别脑胶质瘤为高度侵袭性的脑肿瘤,治疗难度较大,患者生存率普遍较低<sup>[9]</sup>。尽管现有的外科切除、放射治疗(简称放疗)和化学药物治疗(简称化疗)等治疗手段取得了一定进展,但患者的生存质量仍不容乐观<sup>[10]</sup>。卡莫司汀为抗肿瘤药物,通过阻断微管聚合抑制细胞分裂和增殖。替莫唑胺为靶向治疗药物,针对胶质瘤细胞中特定信号通路发挥作用<sup>[11-12]</sup>。有临床研究表明,联合用药可能在控制肿瘤复发、延长生存时间方面具有潜在优势<sup>[13]</sup>,这与本研究中疗效结果相吻合。但接受该联合用药方案患者预后的生存情况及其影响因素尚不明确,有待深入研究,以为提升患者生存率提供参考和依据。

### 3.2 首次联合用药的短期疗效

本研究中,观察组客观缓解率及疾病控制率均显

表4 观察组患者首次联合用药后生存情况单因素分析

Tab. 4 Univariate analysis of survival status in the observation group after the first combination therapy

| 影响因素  | 生存组( $n=64$ )    | 死亡组( $n=36$ )    | $\chi^2/t/Z$ 值 | $P$ 值  |
|---|------------------|------------------|----------------|--------|
| 性别(男/女,例)                                   | 38/26            | 23/13            | 0.197          | 0.657  |
| 年龄( $\bar{X} \pm s$ ,岁)                     | 63.51 $\pm$ 8.92 | 65.34 $\pm$ 7.64 | 1.035          | 0.310  |
| 体质量指数( $\bar{X} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> ) | 21.89 $\pm$ 2.98 | 22.58 $\pm$ 3.56 | 1.035          | 0.303  |
| 病程( $\bar{X} \pm s$ ,月)                     | 10.32 $\pm$ 2.34 | 10.61 $\pm$ 2.47 | 0.583          | 0.566  |
| 最大病变面积( $\bar{X} \pm s$ ,cm <sup>2</sup> )  | 1.14 $\pm$ 0.36  | 1.48 $\pm$ 0.32  | 4.522          | <0.001 |
| rCBV( $\bar{X} \pm s$ )                     | 2.05 $\pm$ 0.98  | 2.65 $\pm$ 1.05  | 2.864          | 0.009  |
| rCBF( $\bar{X} \pm s$ )                     | 2.68 $\pm$ 0.97  | 3.25 $\pm$ 1.04  | 2.748          | 0.012  |
| rPS( $\bar{X} \pm s$ )                      | 4.58 $\pm$ 1.96  | 6.33 $\pm$ 2.25  | 4.061          | 0.001  |
| PS[例(%)]                                    |                  |                  |                |        |
| 0-1级  | 52(81.25)        | 32(88.89)        | 1.000          | 0.317  |
| 2-3级  | 12(18.75)        | 4(11.11)         |                |        |
| 神经功能缺损                                      |                  |                  |                |        |
| 有   | 11(17.19)        | 4(11.11)         | 0.667          | 0.414  |
| [例(%)]                                      |                  |                  |                |        |
| 无   | 53(82.81)        | 32(88.89)        |                |        |
| 并发症   |                  |                  |                |        |
| 有   | 21(32.81)        | 17(47.22)        | 2.031          | 0.154  |
| [例(%)]                                      |                  |                  |                |        |
| 无   | 43(67.19)        | 19(52.78)        |                |        |
| 放疗[例(%)]                                    |                  |                  |                |        |
| 有   | 62(96.88)        | 35(97.22)        | 0.263          | 0.608  |
| 无   | 2(3.12)          | 1(2.78)          |                |        |

表5 观察组患者首次联合用药后生存情况的多因素分析

Tab. 5 Multivariate analysis of survival status in the observation group after the first combination therapy

| 影响因素   | $\beta$ | SE    | Wald   | $P$ 值  | OR(95% CI)            |
|--------|---------|-------|--------|--------|-----------------------|
| 最大病变面积 | 3.584   | 0.983 | 13.297 | <0.001 | 36.000(5.246,247.061) |
| rCBV   | 0.801   | 0.282 | 8.079  | 0.004  | 2.228(1.282,3.871)    |
| rCBF   | 0.538   | 0.269 | 3.998  | 0.046  | 1.713(1.011,2.904)    |
| rPS    | 0.421   | 0.153 | 7.564  | 0.006  | 1.524(1.129,2.057)    |

著高于对照组,可能与两药的协同作用增加了对肿瘤细胞的杀伤效果有关。卡莫司汀为硝基脲类药物,能与DNA发生交联,干扰其正常结构和功能,促使肿瘤细胞发生凋亡。替莫唑胺则通过甲基化作用引起DNA损伤,干扰DNA复制和细胞分裂,诱导肿瘤细胞凋亡。联合用药时作用可能在多个方面协同增强,导致更强的DNA损伤,更多的细胞凋亡,以及更显著的抑制肿瘤生长的效果<sup>[13-14]</sup>。两组不良反应发生率相当,证明联合治疗相较单药治疗不会明显增加不良反应。

### 3.3 患者首次联合用药后生存现状的独立影响因素

多因素Logistic回归分析找出了影响患者生存现状的4个独立危险因素。其中最大病变面积OR值最大,即关联强度最大。这可能是因为较大的病变面积增加了肿瘤侵袭性、降低了治疗效果,并改变了肿瘤微环境,共同导致了更差的生存结果。更大的肿瘤面积意味着肿瘤细胞更易扩散,且肿瘤细胞数目更多,细胞分裂速度更快,抵抗治疗的可能性也会增加。卡莫司汀和替莫唑胺均需有效地靶向肿瘤细胞才能发挥作用。但在较

大的病变面积下,药物可能无法充分渗透到肿瘤的每个区域,从而影响其治疗效果<sup>[15-16]</sup>。另3个独立危险因素均反映了瘤区的血流量情况<sup>[17]</sup>,其对患者治疗后生存质量的影响作用均与其对患者颅脑供血情况的体现有关。较高的rCBV和rCBF通常意味着肿瘤组织血管更多,血流更充足,即为肿瘤细胞提供了更充足的氧气和营养物质,为其增殖和侵袭提供了有利条件,加速了瘤体的生长和扩散。同时,高活跃的肿瘤细胞更难受到药物的影响,这可能降低了联合治疗对肿瘤细胞的抑制效果<sup>[18]</sup>。而rPS主要反映患者瘤区血管密度,较高的rPS意味着瘤区血管数量较多,血管密度增加,血管通透性增强。虽然增加的血管密度可能使药物更易进入肿瘤区域,但也可能导致血管异常,形成瘤内血管丛。这可能对药物在肿瘤组织内的分布产生影响,导致药物无法均匀渗透到肿瘤的每个区域,从而降低了联合用药的效果,患者治疗后可能潜藏更多未被清除的肿瘤细胞,生存风险加大<sup>[19]</sup>。

### 3.4 小结

本研究结果显示,最大病变面积、rCBV、rCBF及rPS是复发性高级别脑胶质瘤患者首次联用卡莫司汀和替莫唑胺治疗后生存情况的独立危险因素,其影响效果可能与这些因素所反映的患者肿瘤细胞侵袭性、肿瘤微环境和瘤区供血情况相关。但本研究作为样本量较少且为单中心的研究,存在一定的局限性,有待进一步进行多中心、大样本量的研究来提高试验的可靠度,证实这些因素对相应患者治疗后生存情况的具体影响及其影响机制。

### 参考文献

[1] 张闪闪,赵紫楠,高峰,等.替莫唑胺临床应用进展[J].中国药业,2022,31(21):1-6.  
[2] 刘喜红,杜晓丹,范孟杨,等.miR-328-3p-Akt/mTOR轴在雷公藤甲素抑制脑胶质瘤细胞生长中的作用及机制研究[J].中国实验动物学报,2023,31(6):697-705.  
[3] YASASWI PS, SHETTY K, YADAV KS. Temozolomide nano enabled medicine: Promises made by the nanocarriers in glioblastoma therapy [J]. Journal of Controlled Release, 2021, 336:549-571.  
[4] XIAO ZZ, WANG ZF, LAN T, et al. Carmustine as a supplementary therapeutic option for glioblastoma: a systematic review and meta-analysis [J]. Frontiers in Neurology, 2020, 11:1036.  
[5] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组.中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南(2015)[J].中华医学杂志,2016,96(7):485-509.  
[6] STEINHOFF H, GRUMME T, KAZNER E, et al. Axial transverse computerized tomography in 73 glioblastomas [J]. Acta Neurochir (Wien), 1978, 42(1/2):45-56.  
[7] FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR. "Mini-mental

state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. Journal of Psychiatric Research, 1975, 12(3):189-198.  
[8] EISENHAEUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):228-247.  
[9] 徐娟,王冬青,于水,等.贝伐珠单抗治疗复发高级别脑胶质瘤的临床观察[J].临床肿瘤学杂志,2020,25(7):640-643.  
[10] 谢刚,李康.基于MRI及影像组学的列线图预测脑胶质瘤术后短期复发[J].临床放射学杂志,2022,41(10):1814-1818.  
[11] AHMAD S, KHAN I, PANDIT J, et al. Brain targeted delivery of carmustine using chitosan coated nanoparticles via nasal route for glioblastoma treatment [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2022, 221:435-445.  
[12] ZOU Y, WANG Y, XU S, et al. Brain co-delivery of temozolomide and cisplatin for combinatorial glioblastoma chemotherapy [J]. Advanced Materials, 2022, 34(33):2203958.  
[13] RADTKE L, MAJCHRZAK - CELIŃSKA A, AWORTWE C, et al. CRISPR/Cas9-induced knockout reveals the role of ABCB1 in the response to temozolomide, carmustine and lomustine in glioblastoma multiforme [J]. Pharmacological Research, 2022, 185:106510.  
[14] SHAPIRA - FURMAN T, SERRA R, GORELICK N, et al. Biodegradable wafers releasing Temozolomide and Carmustine for the treatment of brain cancer [J]. Journal of Controlled Release, 2019, 295:93-101.  
[15] LI JH, LI SY, SHEN MX, et al. Anti-tumor effects of Solanum nigrum L. extraction on C6 high-grade glioma [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2021, 274:114034.  
[16] PINTON L, MASETTO E, VETTORE M, et al. The immune suppressive microenvironment of human gliomas depends on the accumulation of bone marrow-derived macrophages in the center of the lesion [J]. Journal for Immunotherapy of Cancer, 2019, 7(1):1-14.  
[17] FU M, HAN F, FENG C, et al. Based on arterial spin labeling helps to differentiate high-grade gliomas from brain solitary metastasis: A systematic review and meta-analysis [J]. Medicine, 2019, 98(19):e15580.  
[18] CANTIDIO FS, GIL GOB, QUEIROZ IN, et al. Glioblastoma-treatment and obstacles [J]. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy, 2022, 27(4):744-753.  
[19] NIE S, WANG Y, DING X, et al. Predicting Recurrent Patterns After Radiotherapy Plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide in Patients With High-Grade Gliomas Incorporating Multimodal Magnetic Resonance Imaging and Molecular Biomarkers [J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2021, 111(3):e596.

(收稿日期:2023-09-02;修回日期:2024-03-15)