

联合影像学征象的胶质母细胞瘤患者治疗后复发的危险因素分析

陈友媛, 孙 鹏*

青岛大学附属医院神经外科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年5月5日; 录用日期: 2025年5月28日; 发布日期: 2025年6月6日

摘 要

目的: 探讨联合影像学征象的胶质母细胞瘤(GBM)患者标准治疗后复发的危险因素。方法: 回顾性分析2017年10月至2023年12月就诊于本院并行标准治疗的113例GBM患者, 根据随访结果分为疾病进展组(DP组, 60例)和疾病稳定组(SD组, 53例)。收集患者临床基线资料、病理分子征象(IDH突变状态、MGMT启动子甲基化状态、Ki-67阳性率)及术前MRI影像学征象(肿瘤位置、直径、强化方式等)。采用单因素及多因素Logistic回归分析GBM患者肿瘤复发的相关危险因素。结果: 单因素分析显示, 总随访时间(OR = 0.93, $P < 0.001$)、IDH突变状态(OR = 0.37, $P = 0.023$)、MGMT启动子甲基化(OR = 3.56, $P = 0.001$)及脑膜受侵(OR = 1.92, $P = 0.008$)与疾病进展显著相关。多因素分析进一步证实MGMT未甲基化(OR = 3.40, $P = 0.004$)、脑膜受侵(OR = 2.10, $P = 0.005$)为独立危险因素。影像学征象中, DP组颞叶占比更高(43.3% vs 24.5%, $P = 0.031$), 且环形强化更常见(63.3% vs 43.4%, $P = 0.014$)。结论: MGMT未甲基化、脑膜受侵及颞叶定位是GBM复发的独立危险因素, 而长期随访可能有效检测进展。联合临床、分子及影像学征象可优化复发风险评估, 为个体化治疗提供依据。

关键词

胶质母细胞瘤, 复发, 影像学征象, 危险因素

Analysis of Risk Factors for Post-Treatment Recurrence in Glioblastoma Patients Incorporating Imaging Signs

Youyuan Chen, Peng Sun*

Department of Neurosurgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: May 5th, 2025; accepted: May 28th, 2025; published: Jun. 6th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 陈友媛, 孙鹏. 联合影像学征象的胶质母细胞瘤患者治疗后复发的危险因素分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 241-248. DOI: 10.12677/acm.2025.1561721

Abstract

Objective: To investigate the risk factors for recurrence in glioblastoma (GBM) patients after standard treatment by incorporating imaging signs. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on 113 GBM patients who received standard treatment at our hospital from October 2017 to December 2023. Based on follow-up results, patients were divided into a disease progression group (DP group, $n = 60$) and a stable disease group (SD group, $n = 53$). Clinical baseline data, pathological molecular features (IDH mutation status, MGMT promoter methylation status, Ki-67 positivity rate), and pre-operative MRI imaging signs (tumor location, diameter, enhancement patterns, etc.) were collected. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify risk factors associated with tumor recurrence. **Results:** Univariate analysis showed that total follow-up time ($OR = 0.93$, $P < 0.001$), IDH mutation status ($OR = 0.37$, $P = 0.023$), MGMT promoter methylation ($OR = 3.56$, $P = 0.001$), and meningeal invasion ($OR = 1.92$, $P = 0.008$) were significantly associated with disease progression. Multivariate analysis further confirmed that MGMT unmethylation ($OR = 3.40$, $P = 0.004$) and meningeal invasion ($OR = 2.10$, $P = 0.005$) were independent risk factors. Regarding imaging signs, the DP group had a higher proportion of temporal lobe involvement (43.3% vs. 24.5%, $P = 0.031$) and more frequent ring enhancement (63.3% vs. 43.4%, $P = 0.014$). **Conclusion:** MGMT unmethylation, meningeal invasion, and temporal lobe localization are independent risk factors for GBM recurrence, while long-term follow-up may effectively monitor progression. The integration of clinical, molecular, and imaging signs can optimize recurrence risk assessment and provide a basis for individualized treatment.

Keywords

Glioblastoma, Recurrence, Imaging Signs, Risk Factors

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM)是成人最常见的中枢神经系统原发性恶性肿瘤, 被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)归类为 IV 级胶质瘤, 其临床特征是侵袭性强、复发率高及预后差, 五年生存率 $< 10\%$ [1]。当前临床多采用 Stupp 标准治疗方案, 即以手术为基础的综合治疗模式, 包括最大范围安全切除肿瘤, 术后同步放化疗(chemoradiotherapy, CRT), 即放疗联合替莫唑胺化疗, 继以 6 个周期的替莫唑胺辅助化疗[2]。此方案可使患者中位生存期延长至 14.6 个月, 但受限于肿瘤异质性及耐药性, 肿瘤复发率仍较高。主要原因是 GBM 具有高度侵袭性, 肿瘤细胞可沿神经纤维和血管周围间隙浸润至正常脑组织, 超出手术切除范围。即使采用“最大范围安全切除”, 仍可能残留微浸润病灶, 成为复发的根源[3]。另外, 已有研究表明, O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)启动子甲基化和异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变状态是重要的 GBM 预后和治疗预测指标[4] [5]。MGMT 启动子甲基化导致 DNA 修复酶 MGMT 表达沉默, 从而增强肿瘤对烷化剂, 如替莫唑胺(temozolomide, TMZ)的敏感性。而 IDH 突变通过代谢产物 2-羟基戊二酸(α -Hydroxyglutaric acid, 2-HG)诱导全基因组 DNA 超甲基化, 进而影响 MGMT 启动子甲基化状态[6]。综上, MGMT 甲基化的 IDH 野生型 GBM 患者对 TMZ 反应更佳, 预后可能更好。以往的大多数研究聚焦于

GBM 复发的潜在机制研究, 但具体机制仍不明确, 对复发 GBM 的诊断价值有限。因此, 本研究联合影像学征象, 旨在探究与 GBM 复发相关的危险因素, 以便临床医生进行 GBM 患者管理并根据病情变化及时调整治疗方案。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

选取 2017 年 10 月至 2023 年 12 月就诊于本院并行标准治疗的胶质母细胞瘤患者共 164 例, 根据纳入标准及排除标准, 排除 51 名不符合条件的患者, 最终纳入 113 例病例。根据连续影像学随访显示病灶有无增大及强化程度增强分为疾病进展(disease progression, DP)组 60 例和疾病稳定(stable disease, SD)组 53 例。

2.2. 选取标准

纳入标准: 1) 手术后病理诊断为胶质母细胞瘤; 2) 手术最大限度地切除肿瘤后行规律放化疗; 3) 连续影像随访时间均大于等于 6 个月, 且所有随访均包含完整增强 MRI 序列扫描。

排除标准: 1) 有病理证实的低级别胶质瘤术后进展为高级别胶质瘤的继发型 GBM; 2) 多模态 MRI 综合评估符合放射性坏死改变; 3) 随访 MRI 影像数据不完整或有损坏和缺失。

2.3. 方法

2.3.1. 资料收集

通过医院电子病历系统和影像归档和通信系统(picture archiving and communication system, PACS)收集所有患者的临床基线数据和 DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine)格式的影像学数据。基线数据包括患者的年龄、性别、手术信息、病理检查结果(病理检查结果主要纳入了 IDH 突变状态, MGMT 甲基化状态和 Ki-67 阳性率)、影像检查日期及影像报告、总随访时间等。影像数据包括所有患者的基线扫描数据和随访扫描数据, 均为增强 MRI 图像。对所有患者术前 MRI 图像进行评估, 记录的影像学征象包括: 肿瘤位置(收集病例的发病部位包含额叶, 颞叶, 枕叶, 顶叶, 脑室, 脑干); 肿瘤病灶数量(单发/多发, ≥ 2 处病灶即为多发病灶); 肿瘤直径(肿瘤最大横截面的最长径); 病灶部位强化特征(团块状, 斑片状, 环形强化); 肿瘤内部成分(实性, 囊性, 囊实性); 是否有中线结构移位; 肿瘤是否侵及脑膜。

2.3.2. 标准确立

具体评估标准为, 当患者满足以下任一条件时被归类为 DP 组: 1) 肿瘤最大垂直径的乘积较基线水平增加 $\geq 25\%$; 2) 连续随访的影像学检查显示明确进展性病变; 3) 出现死亡等临床终点事件。反之, 若患者连续影像学随访检查显示肿瘤体积缩小或病情保持稳定, 则被归入 SD 组。

2.3.3. 统计学分析

使用 R 语言软件(<http://www.r-project.org>, 版本 4.3.2)对入组患者的临床数据进行统计分析。首先对患者年龄、总随访时间、肿瘤直径等数据进行正态性检验, 符合正态分布的变量用均数 $\pm$ 标准差的形式表示, 非正态分布的变量用中位数和四分位数间距表示; 并对正态分布的变量使用 t 检验进行组间比较, 非正态分布的变量使用 Kruskal-Wallis 检验或 Mann-Whitney U 检验进行组间比较。分类变量以频数(%)表示, 采用卡方检验或 Fisher 精确检验进行组间比较。采用单因素分析进行 GBM 进展的危险因素评估, 对单因素分析中具有统计学意义的变量, 采用多因素 Logistic 回归分析影响 GBM 标准治疗后进展的相关危险因素。P < 0.05 表明差异具有显著意义。

3. 结果

3.1. GBM 标准治疗后疾病进展与疾病稳定患者基线资料比较

本研究共纳入 113 例患者, 根据疾病进展情况分为疾病进展组(DP 组, $n = 60$)和疾病稳定组(SD 组, $n = 53$)。两组患者的基线临床特征比较如下:

表 1 显示, DP 组与 SD 组在年龄[55.00 (45.75, 62.00)岁 vs 57.00 (47.00, 68.00)岁, $P = 0.092$]和性别比例(男性占比 65.00% vs 66.00%, $P = 1.000$)方面无显著差异。然而, SD 组的总随访时间显著长于 DP 组[18.00 (8.00, 30.00)月 vs 7.50 (4.00, 13.25)月, $P < 0.001$]。在分子特征方面, SD 组的 IDH 突变阳性率显著高于 DP 组(37.70% vs 18.30%, $P = 0.036$), 而 DP 组的 MGMT 启动子甲基化率显著高于 SD 组(68.30% vs 37.70%, $P = 0.002$)。这些差异提示 IDH 突变状态和 MGMT 甲基化状态可能与疾病进展相关。

Table 1. Comparison of baseline characteristics between disease progression and stable disease groups

表 1. 疾病进展与疾病稳定组患者基线资料比较

	DP 组 ($n = 60$)	SD 组 ($n = 53$)	P 值
年龄(岁)	55.00 (45.75, 62.00)	57.00 (47.00, 68.00)	0.092
性别, 男[n, (%)]	39 (65.00%)	35 (66.00%)	1.000
总随访时间(月)	7.50 (4.00, 13.25)	18.00 (8.00, 30.00)	<0.001
IDH 突变状态[n, (%)]			
(+)	11 (18.30%)	20 (37.70%)	0.036
(-)	49 (81.70%)	33 (62.30%)	
MGMT 启动子甲基化[n, (%)]			
(+)	41 (68.30%)	20 (37.70%)	0.002
(-)	19 (31.70%)	33 (62.30%)	
Ki-67 阳性率(%)	30.00 (20.00, 40.00)	35.00 (20.00, 50.00)	0.127

3.2. GBM 标准治疗后疾病进展与疾病稳定患者影像学资料比较

两组患者影像学征象比较结果如表 2 所示。在肿瘤形态学特征方面, 肿瘤直径(42.73 ± 16.32 mm vs 41.64 ± 18.18 mm, $P = 0.739$)和数目(单发比例 70.0% vs 67.9%, $P = 0.973$)在两组间无显著差异。肿瘤位置分布存在显著差异($P = 0.031$), 其中 DP 组颞叶占比更高(43.3% vs 24.5%), 而 SD 组顶叶占比更高(28.3% vs 10.0%)。在肿瘤影像学征象方面, 强化特征具有显著组间差异($P = 0.014$), DP 组以环形强化为主(63.3% vs 43.4%), SD 组则以斑片状强化更常见(52.8% vs 26.7%)。脑膜受侵在 DP 组显著高于 SD 组(75.0% vs 54.7%, $P = 0.039$)。中线结构移位比例(46.7% vs 43.4%, $P = 0.874$)和肿瘤成分构成(实性/囊性/囊实性, $P = 0.118$)无统计学差异。

Table 2. Comparative analysis of imaging data between disease progression and stable disease groups

表 2. 疾病进展与疾病稳定组患者影像学资料比较分析

	DP 组 ($n = 60$)	SD 组 ($n = 53$)	P 值
肿瘤直径, mm	42.73 ± 16.32	41.64 ± 18.18	0.739

续表

肿瘤位置			
额叶	16 (26.7%)	12 (22.6%)	0.031
颞叶	26 (43.3%)	13 (24.5%)	
枕叶	8 (13.3%)	12 (22.6%)	
顶叶	6 (10.0%)	15 (28.3%)	
脑室内	2 (3.3%)	1 (1.9%)	
脑干	2 (3.3%)	0 (0.0%)	
肿瘤数目			
单发	42 (70.0%)	36 (67.9%)	0.973
多发	18 (30.0%)	17 (32.1%)	
肿瘤成分			
实性	8 (13.3%)	12 (22.6%)	0.118
囊性	7 (11.7%)	11 (20.8%)	
囊实性	45 (75.0%)	30 (56.6%)	
强化特征			
团块状	6 (10.0%)	2 (3.8%)	0.014
斑片状	16 (26.7%)	28 (52.8%)	
环形	38 (63.3%)	23 (43.4%)	
中线结构移位			
有	28 (46.7%)	23 (43.4%)	0.874
无	32 (53.3%)	30 (56.6%)	
脑膜受侵			
有	45 (75.0%)	29 (54.7%)	0.039
无	15 (25.0%)	24 (45.3%)	

3.3. 影像联合临床指标单因素和多因素 logistic 回归分析

以总随访时间、IDH 突变状态、MGMT 启动子甲基化、Ki-67 阳性率、肿瘤直径、肿瘤数目、肿瘤成分、强化特征、中线结构移位、脑膜受侵等变量作为自变量，以 GBM 疾病进展为因变量，进行单因素及多因素 Logistic 回归分析。结果显示：总随访时间(OR = 0.94, P = 0.002)、MGMT 启动子甲基化(OR = 3.40, P = 0.004)、脑膜受侵(OR = 2.10, P = 0.005)为影响该病理状态的独立危险因素(见表 3)。

Table 3. Univariate and multivariate logistic regression analyses

表 3. 单因素和多因素 logistic 回归分析

	单因素分析		多因素分析	
	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)	P 值
年龄	0.98 (0.95, 1.01)	0.150		
性别				

续表

男	1			
女	1.047 (0.48, 2.29)	0.908		
总随访时间	0.93 (0.89, 0.96)	<0.001	0.94 (0.89, 0.98)	0.002
IDH 突变状态				
(+)	1			
(-)	0.37 (0.15, 0.86)	0.023	0.82 (0.28, 2.42)	0.717
MGMT 启动子甲基化				
(+)	1			
(-)	3.56 (1.66, 7.88)	0.001	3.40 (1.49, 8.09)	0.004
Ki-67 阳性率	0.98 (0.96, 1.00)	0.132		
肿瘤直径, mm	1.00 (0.98, 1.03)	0.735		
肿瘤数目				
单发	1			
多发	0.91 (0.41, 2.03)	0.812		
肿瘤成分				
实性	1			
囊性	0.95 (0.25, 3.54)	0.944		
囊实性	0.92 (0.83, 1.02)	0.114		
强化特征				
团块状	1			
斑片状	0.19 (0.03, 0.94)	0.057		
环形	0.55 (0.08, 2.63)	0.486		
中线结构移位				
有	1			
无	0.88 (0.41, 1.84)	0.727		
脑膜受侵				
有	1			
无	1.92 (1.19, 3.10)	0.008	2.10 (1.22, 3.65)	0.005

4. 讨论

GBM 主要发生在大脑半球, 大部分病例位于幕上, 尤其好发于额叶和颞叶。GBM 具有显著的侵袭性, 主要浸润脑实质[7] [8]。从组织病理学上说, GBM 的典型特征包括明显的细胞异型性和核多形性、活跃的有丝分裂象、坏死灶以及微血管增生[9]。GBM 进展迅速, 若不进行干预, 患者生存期通常不足 6 个月[10]。尽管现代神经外科技术、化疗和放疗方案不断改进, GBM 仍属于最具治疗挑战性的恶性肿瘤之一, 且在临床实践过程中肿瘤复发几乎无法避免[11] [12]。复发后的 GBM 往往表现出更强的侵袭性, 长期生存率极低, 仅有不足 5.8%的患者能存活超过 5 年[13]。对于复发型 GBM 患者, 6 个月无进展生存率约为 6%~15%, 且预后随患者年龄增长而显著恶化[14]。

神经外科医师的手术目标是在避免损伤神经功能的前提下, 力争达到 90% 以上的肿瘤切除率。大多数患者在手术切除后行同步放化疗。而手术切除后的放疗在大多数高级别胶质瘤病例中无法实现完全治愈, 但与单纯化疗相比, 可以显著延长患者的无进展生存期[15]。还有研究数据表明, IDH1 基因突变患者的预后优于仅具有 MGMT 启动子甲基化或 1p/19q 共缺失的患者[16]。目前关于 GBM 的发生发展机制的研究很多, 但对 GBM 的快速增殖、浸润生长和对治疗耐药的具体机制仍然知之甚少。但近年来有一些新的研究证据表明, 神经胶质瘤与非神经胶质瘤脑细胞相互作用的肿瘤微环境为 GBM 的进展提供了实质性基础。这种复杂网络由多种非神经胶质瘤细胞类型组成, 包括神经胶质细胞、免疫细胞、血管细胞和神经元。这些不同的细胞群可能通过各种机制被 GBM 破坏, 形成有利于肿瘤发展的微环境。GBM 细胞向周围脑组织浸润, 但肿瘤细胞的浸润在影像学上无明显的表现, 在手术过程中无法确定浸润的边界, 给完全切除肿瘤带来了困难。因此, GBM 的复发率较高, 且大多数复发位于原始肿瘤部位附近[17]。另外, 在可能的情况下考虑第二次手术干预非常重要, GBM 经常出现的一个问题是肿瘤在健康组织中增殖, 手术几乎不可能完全切除肿瘤。可能的原因是患者在手术后通常不会立即接受辅助治疗。这种特殊性的发生是由于多种因素造成的, 导致辅助放化疗通常在手术切除后 4 到 5 个月才开始, 这意味着此时它仅用于治疗已经复发的 GBM, 而不是防止复发, 因此对于 GBM 患者的管理也至关重要。

已有研究表明, 影响 GBM 患者预后的因素包括年龄、术前运动状态、肿瘤位置、术前肿瘤影像学特征和切除程度等, 并且 GBM 具有显著的解剖分布特征, 其发生部位与临床病理特征密切相关。流行病学研究显示, GBM 主要好发于大脑幕上区域, 其中额叶(35.2%)、颞叶(25.1%)和顶叶(18.7%)是最常见的发病部位, 枕叶相对较少(5.3%), 而小脑(0.9%~3.4%)和脊髓(<0.5%)等幕下区域则极为罕见[18]。与幕上 GBM 相比, 小脑 GBM 具有独特的临床特征: 发病年龄更早、肿瘤体积较小, 且发病率显著降低[19]。值得注意的是, 小脑 GBM 仅占有成人 GBM 病例的极少数, 属于临床罕见类型。有一项基于人群的研究进一步量化了 GBM 的解剖分布特征, 显示额叶和多叶受累的“重叠肿瘤”发病率最高, 其次是颞叶和顶叶。此外, 除后颅窝外, 所有部位男性发病率均高于女性, 其中以枕叶的性别差异最为显著[11][20]。这些流行病学特征不仅反映了 GBM 的发病机制可能存在区域特异性, 也为临床诊疗策略的制定提供了重要依据。

本文的数据研究表明, MGMT 甲基化状态是独立的强预测因子, 未甲基化的患者风险增加 3 倍以上, 可能需更积极治疗, 而随访时间的保护效应提示长期监测对疾病管理的重要性。本研究不足之处在于: 1) 样本量较小, 且是回顾性研究, 可能造成选择偏倚和统计效能不足; 2) 将疾病暂时缓解的患者纳入分析, 缺乏长期随访, 可能导致分组错误; 3) 本文的单中心研究受地域医疗水平影响, 患者构成可能存在偏差, 且依赖单一团队的随访体系, 失访率通常高于多中心研究, 造成数据缺失较多, 影响统计分析质量。

5. 结论

我们的研究结果表明, 联合临床基线特征、病理分子特征和影像学征象, 对 GBM 标准治疗后的疾病复发有一定的评估价值。在临床实践中, 结合患者的首次就诊的临床信息并对及时随访获得的影像学资料进行定量分析, 有助于对患者疾病复发的检测, 降低疾病监测期间因手术延迟带来的复发风险及增加的相关医疗成本。

参考文献

- [1] Molinaro, A.M., Taylor, J.W., Wiencke, J.K. and Wrensch, M.R. (2019) Genetic and Molecular Epidemiology of Adult Diffuse Glioma. *Nature Reviews Neurology*, 15, 405-417. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0220-2>
- [2] Cruz, N., Herculano-Carvalho, M., Roque, D., Faria, C.C., Cascão, R., Ferreira, H.A., et al. (2023) Highlighted Advances in Therapies for Difficult-to-Treat Brain Tumours Such as Glioblastoma. *Pharmaceutics*, 15, Article No. 928.

- <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030928>
- [3] Lohmeier, J., Bohner, G., Siebert, E., Brenner, W., Hamm, B. and Makowski, M.R. (2019) Quantitative Biparametric Analysis of Hybrid ^{18}F -FET PET/MR-Neuroimaging for Differentiation between Treatment Response and Recurrent Glioma. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 14603. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50182-4>
 - [4] Young, R.J., Gupta, A., Shah, A.D., Graber, J.J., Zhang, Z., Shi, W., *et al.* (2011) Potential Utility of Conventional MRI Signs in Diagnosing Pseudoprogression in Glioblastoma. *Neurology*, **76**, 1918-1924. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31821d74e7>
 - [5] Taal, W., Brandsma, D., de Bruin, H.G., Bromberg, J.E., Swaak-Kragten, A.T., Sillevs Smitt, P.A.E., *et al.* (2008) Incidence of Early Pseudo-Progression in a Cohort of Malignant Glioma Patients Treated with Chemoradiation with Temozolomide. *Cancer*, **113**, 405-410. <https://doi.org/10.1002/cncr.23562>
 - [6] Brandsma, D., Stalpers, L., Taal, W., Sminia, P. and van den Bent, M.J. (2008) Clinical Features, Mechanisms, and Management of Pseudoprogression in Malignant Gliomas. *The Lancet Oncology*, **9**, 453-461. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(08\)70125-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70125-6)
 - [7] Stupp, R., Mason, W.P., van den Bent, M.J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M.J.B., *et al.* (2005) Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, **352**, 987-996. <https://doi.org/10.1056/nejmoa043330>
 - [8] Davis, M. (2016) Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, **20**, S2-S8. <https://doi.org/10.1188/16.cjon.s1.2-8>
 - [9] Thomas, D.L. (2023) 2021 Updates to the World Health Organization Classification of Adult-Type and Pediatric-Type Diffuse Gliomas: A Clinical Practice Review. *Chinese Clinical Oncology*, **12**, Article No. 7. <https://doi.org/10.21037/cco-22-120>
 - [10] Cantrell, J.N., Waddle, M.R., Rotman, M., Peterson, J.L., Ruiz-Garcia, H., Heckman, M.G., *et al.* (2019) Progress toward Long-Term Survivors of Glioblastoma. *Mayo Clinic Proceedings*, **94**, 1278-1286. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.11.031>
 - [11] Thakkar, J.P., Dolecek, T.A., Horbinski, C., Ostrom, Q.T., Lightner, D.D., Barnholtz-Sloan, J.S., *et al.* (2014) Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **23**, 1985-1996. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-0275>
 - [12] Aldoghachi, A.F., Aldoghachi, A.F., Breyne, K., Ling, K. and Cheah, P. (2022) Recent Advances in the Therapeutic Strategies of Glioblastoma Multiforme. *Neuroscience*, **491**, 240-270. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.03.030>
 - [13] Brown, T.J., Brennan, M.C., Li, M., Church, E.W., Brandmeir, N.J., Rakszawski, K.L., *et al.* (2016) Association of the Extent of Resection with Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncology*, **2**, 1460-1469. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1373>
 - [14] Ostrom, Q.T., Price, M., Neff, C., Cioffi, G., Waite, K.A., Kruchko, C., *et al.* (2022) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro-Oncology*, **24**, v1-v95. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac202>
 - [15] McBain, C., Lawrie, T.A., Rogozińska, E., Kernohan, A., Robinson, T. and Jefferies, S. (2021) Treatment Options for Progression or Recurrence of Glioblastoma: A Network Meta-Analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2021**, CD013579. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013579.pub2>
 - [16] Tomar, M.S., Kumar, A., Srivastava, C. and Shrivastava, A. (2021) Elucidating the Mechanisms of Temozolomide Resistance in Gliomas and the Strategies to Overcome the Resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1876**, Article ID: 188616. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188616>
 - [17] Kirkpatrick, J.P. and Sampson, J.H. (2014) Recurrent Malignant Gliomas. *Seminars in Radiation Oncology*, **24**, 289-298. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2014.06.006>
 - [18] Engelhard, H.H., Villano, J.L., Porter, K.R., Stewart, A.K., Barua, M., Barker, F.G., *et al.* (2010) Clinical Presentation, Histology, and Treatment in 430 Patients with Primary Tumors of the Spinal Cord, Spinal Meninges, or Cauda Equina. *Journal of Neurosurgery: Spine*, **13**, 67-77. <https://doi.org/10.3171/2010.3.spine09430>
 - [19] Adams, H., Chaichana, K.L., Avendaño, J., Liu, B., Raza, S.M. and Quiñones-Hinojosa, A. (2013) Adult Cerebellar Glioblastoma: Understanding Survival and Prognostic Factors Using a Population-Based Database from 1973 to 2009. *World Neurosurgery*, **80**, e237-e243. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2013.02.010>
 - [20] Chakrabarti, I., Cockburn, M., Cozen, W., Wang, Y. and Preston-Martin, S. (2005) A Population-Based Description of Glioblastoma Multiforme in Los Angeles County, 1974-1999. *Cancer*, **104**, 2798-2806. <https://doi.org/10.1002/cncr.21539>