

# 成人低级别胶质瘤术后治疗研究进展

翁一鸣, 胡伟国, 宋启斌

(武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430060)

**摘要:** 胶质瘤为起源于神经胶质细胞的肿瘤, 是最常见的颅内原发肿瘤。胶质瘤按 WHO 分类分为 I~IV 级。低级别胶质瘤 (low-grade glioma, LGG) 为 WHO 分级 I、II 级的胶质瘤。目前最大程度的手术切除为初诊低级别胶质瘤患者的首选治疗方式。然而, 术后的辅助治疗选择仍存在很大的争议。全文就成人低级别胶质瘤术后治疗方式的进展和趋势作一综述。

**关键词:** 成年人; 胶质瘤; 放射疗法; 药物治疗

**中图分类号:** R739.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)01-0060-05

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.01.B012

## Progress of Postoperative Treatment for Adult Low Grade Glioma

WENG Yi-ming, HU Wei-guo, SONG Qi-bin

(People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

**Abstract:** Glioma originates from the glial cells and is the most common intracranial tumor. According to WHO criteria glioma is classified as grade I to IV, low-grade glioma (LGG) is primary brain tumor classified as grade I~II. The gross resection is the first choice for treatment of LGG, however, the postoperative treatment is controversial. This review focuses on the recent progress and tendency of the postoperative treatment for adult low grade glioma.

**Subject words:** adult; glioma; radiotherapy; drug therapy

低级别胶质瘤 (low-grade glioma, LGG) 为 WHO 分级 I 或 II 级的胶质瘤。虽然 WHO 分类将 I、II 级胶质瘤统称为低级别胶质瘤, 但两者间存在显著差异。WHO I 级胶质瘤增殖潜能较低, 边界清楚, 很少恶性转化, 患者生存期较长, 可能经单独的手术治愈。II 级胶质瘤主要包括弥漫性星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、少突星形细胞瘤等, 多具有侵袭和恶性转化的潜能, 很难经单纯手术治愈<sup>[1]</sup>。

II 级胶质瘤占成人颅内原发肿瘤的 5%~10%, 可发生恶性转化, 逐渐进展为高级别胶质瘤。目前首选的治疗方式为最大程度地安全切除肿瘤。然而, 由于其发病可能位于重要的功能区, 对于部分低级别胶质瘤往往只能行次全切术。行次全切的患者与行全切除患者相比, 其疾病的复发风险及死亡风险均更高。研究表明, 术后使用放疗、化疗或联合治疗, 可

显著性延长低级别胶质瘤患者的生存期。然而, 在低级别胶质瘤患者的术后治疗选择方面, 缺乏 I 级证据。虽然 III 期临床研究 RTOG 9802 的长期随访结果表明, 对于具有高危因素的低级别胶质瘤患者, 术后使用序贯放化疗与使用单纯放疗相比, 患者的生存期提升了近两倍。但该研究始于 1998 年, 目前单纯临床因素已不再是低级别胶质瘤患者的分类标准, 且新的化疗药物——替莫唑胺, 由于低毒性, 易服用的特点, 已在胶质瘤的治疗中广泛取代 PCV (甲基苄肼+洛莫司汀+长春新碱) 化疗方案<sup>[2-4]</sup>。且越来越多的研究表明, 肿瘤存在异质性, 针对不同的患者, 采取个体化的治疗方式, 十分必要。对于低级别胶质瘤患者的术后治疗, 仍需进一步探索。

## 1 放 疗

放疗是低级别胶质瘤患者术后治疗的重要手段, 其在低级别胶质瘤中的应用已有几十年, 一系列临床研究证实了术后放疗的有效性<sup>[5]</sup>。然而对于术

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81372407)

**通讯作者:** 宋启斌, 主任医师, 教授, 博士; 武汉大学人民医院肿瘤中心和  
肺癌中心, 湖北省武汉市武昌区张之洞路 99 号 (430060);  
E-mail: qibinsong@163.com

**收稿日期:** 2016-05-07; **修回日期:** 2016-07-05

后放疗的最佳时机、剂量和远期放射性神经毒性风险一直存在争议。且近年来调强放疗(IMRT)等先进放疗技术迅猛发展,其在低级别胶质瘤中的应用也愈发成熟。

EORTC 22845 试验为最大的研究成人低级别胶质瘤术后放疗的Ⅲ期临床试验之一,共纳入 314 例受试者,对比术后即刻放疗患者与延迟放疗患者的生存结果。两组间中位总生存期(overall survival, OS)分别为 7.4 年和 7.2 年( $P>0.005$ )。两组间中位无进展生存期(progression free survival, PFS)分别为 5.3 年和 3.4 年( $P<0.005$ )。结果表明,术后早期放疗患者与延迟放疗患者相比,总生存期无显著性差异,但无进展生存期明显提高<sup>[6]</sup>。

两个多中心Ⅲ期临床研究关注术后放疗的最佳剂量,以期最大程度地杀灭肿瘤,降低急性和远期的放射毒性。EORTC 22844 试验对比术后接受放疗剂量 45Gy 和 59.4Gy 的生存结果。经过 74 个月的随访,两组患者间的 5 年总生存率分别为 58% 和 59%,无显著性差异。两组间 5 年无进展生存率分别为 47% 和 50%,差异无统计学意义<sup>[7]</sup>。NCCTG 86-72-51 试验对比术后放疗剂量为 50.4Gy 和 64.8Gy 的治疗效果,两组间 5 年总生存率分别为 72% 和 64%,差异无统计学意义。然而高剂量组 3~5 级不良反应发生率为低剂量组的 2 倍(5% vs 2.5%,  $P=0.04$ )。两项研究均表明,低剂量组与高剂量组相比,生存结果无显著性差异,但低剂量组患者的生活质量更高<sup>[8]</sup>。

近年来,IMRT 技术迅猛发展,其允许调节关键部位如脑干、视神经等处的放疗剂量,避免损伤非肿瘤覆盖区,减少放射性神经毒性。Paulino 对 39 例使用了 IMRT 技术治疗的儿童低级别胶质瘤患者进行随访,发现其局部疾病控制率与传统放疗方式相似。更重要的是,肿瘤复发全部发生于高剂量区,说明疾病复发与其剂量梯度无关<sup>[9]</sup>。因此,IMRT 在低级别胶质瘤中的应用值得期待。

早在 30 年前就有关于远期放射性神经毒性的报道。低级别胶质瘤患者生存时间一般较长,早期的放疗可能导致患者数年后出现神经认知功能障碍<sup>[10]</sup>。Surma-Aho 等<sup>[11]</sup>对比术后接受放疗和未接受放疗的患者的远期神经毒性反应,发现接受放疗的患者有更高的脑白质病发生率和更高的认知功能降低风险。Douw 等<sup>[12]</sup>对 65 例低级别胶质瘤患者进行了长期随访(中位随访 12 年),结果表明,术后未接受放

疗的患者与接受放疗的患者相比,前者神经认知功能更加稳定,后者表现出注意力、执行力、信息处理速度等功能进行性降低。更重要的是,这些神经认知功能的损伤在随访时间为 5~6 年时不明显。虽然近期公布的 RTOG 9802 研究的长期结果表明,术后放疗或序贯放化疗可能不会损伤神经认知功能,然而该研究对神经认知功能的随访时间只有 5 年,且使用的简易精神状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)为筛查痴呆所用的方法,并不适用于评定放疗所致认知功能损伤。以上研究表明,术后放疗可能在远期损伤低级别胶质瘤患者的神经认知功能。目前,越来越多的研究拟通过早期化疗代替早期放疗,延迟放疗使用时间,降低远期放射性神经毒性发生风险。

## 2 化 疗

许多回顾性研究和较小的Ⅱ期临床试验证实了术后化疗在低级别胶质瘤患者中的作用。然而,还没有Ⅲ期临床研究证明在低级别胶质瘤患者中术后早期化疗较传统的放疗有更好的效果。因此,化疗在低级别胶质瘤中的作用一直存在争议。随着新的化疗药物的出现、肿瘤分子遗传学研究的深入和Ⅲ期临床研究的展开,以及对放疗远期神经毒性的认识,化疗在低级别胶质瘤术后治疗中的作用也越来越得到重视<sup>[13-16]</sup>。

PCV(甲基苄胍+洛莫司汀+长春新碱)为胶质瘤患者传统的化疗方案<sup>[17]</sup>。一项Ⅱ期临床研究证实了术后应用 PCV 方案化疗的有效性<sup>[14]</sup>。Steger 等<sup>[18]</sup>回顾性地研究了 16 例初诊和 5 例复发的低级别胶质瘤患者使用 PCV 化疗方案代替传统放疗方案的有效性,结果表明初诊和复发的低级别胶质瘤患者对于化疗均有反应。Taal 等<sup>[19]</sup>的回顾性研究表明,在 1p/19q 缺失的低级别胶质瘤患者中早期使用 PCV 化疗方案,10 年无疾病生存率可达 34%,平均放疗推迟时间超过 6 年,说明术后早期使用 PCV 化疗方案可能替代术后早期放疗。近期,RTOG 9802 研究公布了其长期随访结果,在成人低级别胶质瘤患者中,放疗后使用 PCV 化疗与单独放疗相比,总生存期提升了近 1 倍,证实了 PCV 化疗方案在成人低级别胶质瘤中的作用(I 级证据)<sup>[1]</sup>。

烷化剂替莫唑胺(temozolomide, TMZ)的发现与

应用,为近 10 年来胶质瘤患者化疗的最大亮点<sup>[20,21]</sup>。TMZ 易于通过血脑屏障,与 PCV 化疗方案相比,不良反应轻,耐受性好,无累积毒性,且为口服制剂。2001 年 Chinot 等首次报道了 TMZ 在少突胶质细胞瘤中的治疗效果,与 PCV 比较,TMZ 有良好耐受性,不良反应较小,疗效不亚于 PCV。Hoang-Xuan 等<sup>[22]</sup>评估了 60 例低级别胶质瘤患者术后早期使用 TMZ 的治疗效果,发现治疗有效率达 31%,61% 的患者疾病稳定,8% 的患者疾病进展,证实了 TMZ 在低级别胶质瘤患者术后治疗中的有效性<sup>[22]</sup>。RTOG 0424 为一单臂的 II 期临床研究,对成人低级别胶质瘤患者采用术后放疗联合 TMZ 化疗的治疗方式。该研究于 2005~2009 年间纳入 129 例患者,3 年 OS 率达 73.1%,优于历史对照的 54% ( $P < 0.01$ ),3、4 级不良反应发生率分别为 43% 和 10%。然而,该研究中历史对照研究始于 20 年前,且来自不同的大洲,其 OS 率的提升可能是早期诊断的发展、手术方式的提升、挽救治疗的进步等共同原因造成的,因此 TMZ 在低级别胶质瘤治疗中的作用仍无法确定<sup>[23]</sup>。EORTC 22033 研究和 NOA 4 研究为两项对比 TMZ 化疗、PCV 化疗和传统放疗在间变性胶质瘤(III 级胶质瘤)中效果的 III 期临床研究,其结果均显示在高级别胶质瘤中 3 种治疗方案生存获益无显著性差异。东部肿瘤协作组和癌症治疗北方中心联手开展了一项 III 期临床研究(ECOG E3F05)在有症状或影像学表现为进展的低级别胶质瘤患者中,对比术后使用单用放疗的患者和使用放疗联合 TMZ 化疗患者的生存结果,其研究结果将证明 TMZ 化疗方案是否可取代低级别胶质瘤患者术后放疗,从而延缓放疗使用时间,降低远期放射性神经毒性的发生率<sup>[10]</sup>。

TMZ 化疗方案与 PCV 化疗方案的优劣,一直存在很大的争议。目前还没有 III 期临床试验头对头的比较低级别胶质瘤中两种化疗方案的效果,只有一些回顾性研究和 II 期临床试验的结果,而这些试验由于入组人群、治疗方案各不相同,所以比较的结果可信程度也不高。虽然与 PVC 化疗方案相比,TMZ 确实展现出了更低的不良反应,且具有易于服用的特点,但是目前尚未有 III 期临床试验(I 级证据)的结果支持 TMZ 在低级别胶质瘤患者中术后的应用<sup>[10]</sup>。相反,2016 年发表的 RTOG 9802 的长期随访结果表明,在已行手术切除或活检的低级别胶质瘤患者

中,放疗后使用 PCV 化疗与传统单用放疗相比,虽然不良反应发生率显著增多,但提升了近 1 倍的生存获益,强而有力地支持了 PCV 化疗方案在低级别胶质瘤中的应用<sup>[1]</sup>。

### 3 放化疗

2002 年 Steward 等<sup>[24]</sup>对之前的 12 个临床研究进行 Meta 分析,发现放疗后化疗可提升高级别胶质瘤患者的生存获益。此后,越来越多的研究关注到低级别胶质瘤患者术后放化疗联合使用。上文提到的 RTOG 0424 研究证实了 TMZ 联合放疗在低级别胶质瘤患者中的治疗作用,但其结论仍需 III 期临床试验进一步证实。而 2016 年发布的 RTOG 9802 研究的长期随访结果,则为具有高危因素的低级别胶质瘤患者建立了一套新的标准治疗方案。然而,RTOG 9802 研究中,放疗后使用 PCV 化疗使得 3、4 级不良反应发生率达到了 65% 和 32%,而单用放疗组仅为 8% 和 5%。因此迫切需要研究毒性更低的 TMZ 化疗方案与放疗序贯使用的 III 期临床试验(ECOG E3F05)的结果,以期建立一个既能延长低级别胶质瘤患者生存时间,又能降低不良反应发生率的标准治疗方案。

### 4 术后密切随访

目前,低级别胶质瘤患者术后早期放疗所致远期放射性神经毒性已引起越来越多的关注和研究,因此对于生存时间较长的患者尽量延迟放疗的使用十分必要。Schiff 等<sup>[25]</sup>的研究认为,对于术前没有明显症状,或症状仅为药物可控制性癫痫的患者,若影像学表现稳定,可先采用等待和观察的方法,待疾病进展后再进行干预。RTOG 9802 研究中包含了一组年龄小于 40 岁,且经历了全切术的低级别胶质瘤中的低危患者,对这组患者仅进行密切随访观察。结果显示,5 年 OS 率为 93%,超过半数患者 5 年内疾病进展。更重要的是星形胶质瘤患者有更高的复发和死亡风险,说明该“低危”人群中仍有需要术后接受辅助治疗的患者。因此,目前最重要问题是如何在低级别胶质瘤人群中准确识别出仅需要随访观察的患者<sup>[1]</sup>。

## 5 化疗疗效预测因子

肿瘤患者间的异质性成为治疗方案选择中不可回避的问题,根据不同的患者选择不同的治疗方案已成为共识。总之,治疗方案的选择,必须建立在对两个问题的考虑上,一是疾病进展的风险,二是不良反应发生的风险。对于疾病进展风险较低的患者,选择不良反应较轻的治疗方案,能够保证患者的生活质量。相反,对于疾病进展风险较大的患者,首要问题是延缓疾病进展,增加生存时间。因此,准确地将患者进行分类、分级是治疗方案选择的基础。传统的WHO分类、分级方法,多依赖于肿瘤的组织类型和临床因素。然而,近年来肿瘤学迅猛发展,以及大量临床随机试验的展开,将低级别胶质瘤患者的临床因素和分子标记结合起来对其进行分类、分级指导临床治疗方案的选择以及判断患者的预后,被广泛接受。

### 5.1 临床因素

Pignatti等<sup>[26]</sup>将EORTC 22844和EORTC 22845两项研究的结果结合起来,进行多变量分析。分析结果显示,低级别胶质瘤患者的高危因素有年龄超过40岁,术前肿瘤直径超过6cm或越中线,术前存在除了癫痫之外的神经认知功能损伤以及星形细胞瘤组织亚型。拥有超过两项以上高危因素的患者为高危人群,其中位OS约为3.5年。相反,拥有两项及以下高危因素的患者为低危人群,其中位OS约为7年<sup>[26]</sup>。Daniels等<sup>[27]</sup>的研究表明,肿瘤大小和组织类型是危险因素的主要来源,其他的临床因素如简易智能状况评分、手术切除的范围等也都是独立的预测因素<sup>[27]</sup>。

### 5.2 分子标志物

RTOG 9402研究发现,在高级别胶质瘤患者中,术后使用放化疗联合治疗与术后单用放疗相比,中位OS无显著性差异,中位PFS显著性提高。COX回归分析显示,有1p/19q共缺失的患者生存期较其他患者更长,且两种治疗方案间PFS的差异仅在1p/19q缺失的人群中明显,说明1p/19q缺失可能为化疗敏感的标志物<sup>[28]</sup>。Jenkins等<sup>[29]</sup>在低级别胶质瘤中的研究得到了相似的结论,在低级别胶质瘤中,1p/19q缺失的患者有着更长的OS和PFS。此外,考虑到RTOG 9402研究中有部分非1p/19q缺失的患

者也能从联合使用放化疗中获益,且与单用放疗组相比放化疗联合使用组中有更多的患者生存超过10年,说明存在除了1p/19q之外的预测因素。进一步的分析结果显示,即使没有1p/19q缺失, IDH基因突变的患者也更易从放化疗联合使用中获益。更重要的是,对于单用放疗组,存在IDH基因突变的患者较不存在突变的患者,生存获益也更好,提示该基因可能与放疗敏感性存在一定的关系<sup>[30]</sup>。RTOG 9802研究的长期结果也证实,不论使用何种治疗方式, IDH1 R132H基因突变的低级别胶质瘤患者较无突变的患者生存期均更长。更重要的是, IDH1 R132H基因突变的低级别胶质瘤患者使用放化疗联合治疗较单用放疗有更好的生存获益,说明IDH1 R132H基因突变可作为选择放化疗联合治疗的分子标志物<sup>[1]</sup>。近期,越来越多的临床试验将分子标志物的检验纳入研究的设计中。2016年《WHO中枢神经系统肿瘤分类》也将改变传统的形态学分类方法,将分子分型作为胶质瘤分类的核心依据。综上所述,将临床因素和分子标志物结合起来,可以更好地判断患者预后,指导治疗方案的选择。

目前,随着一系列Ⅲ期临床试验结果的公布,低级别胶质瘤患者的治疗方案已发生改变。对于低级别胶质瘤患者仍主张早期最大程度地安全切除。术后根据患者年龄、手术方式、残留病灶大小、分子分型等将患者进行分级。低危的患者,主张早期等待和观察,疾病进展再行干预。相反,对于高危患者,术后早期序贯放化疗十分必要。然而,强力的治疗方案往往伴随着不良反应的增多以及生活质量的下降。因此,如何平衡生存获益与生活质量之间的关系,是低级别胶质瘤未来的研究方向。相信,随着外科技术的进步、放疗技术的优化、化疗新药的研发、分子靶向治疗以及免疫治疗的发展,低级别胶质瘤的标准治疗方案一定会逐渐明朗。

## 参考文献:

- [1] Buckner J C, Shaw E G, Pugh S L, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(14): 1344-1355.
- [2] Laack NN, Sarkaria JN, Buckner JC. Radiation Therapy Oncology Group 9802: controversy or consensus in the treatment of newly diagnosed low-grade glioma? [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2015, 25(3): 197-202.
- [3] 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.
- [4] Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(10): 2372-2377.
- [5] Kortmann RD. Radiotherapy in low-grade gliomas: pros[J]. *Semin Oncol*, 2003, 30(6 Suppl 19): 29-33.
- [6] van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9490): 985-990.
- [7] Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36(3): 549-556.
- [8] Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(9): 2267-2276.
- [9] Chan MD. Recent technical advances and indications for radiation therapy in low-grade glioma [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2015, 25(3): 189-196.
- [10] Schaff LR, Lassman AB. Indications for treatment: is observation or chemotherapy alone a reasonable approach in the management of low-grade gliomas? [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2015, 25(3): 203-209.
- [11] Surma-Aho O, Niemela M, Vilkki J, et al. Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients[J]. *Neurology*, 2001, 56(10): 1285-1290.
- [12] Douw L, Klein M, Fagel SS, et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(9): 810-818.
- [13] Mason WP, Krol GS, Deangelis LM. Low-grade oligodendroglioma responds to chemotherapy [J]. *Neurology*, 1996, 46(1): 203-207.
- [14] Buckner JC, Gesme DJ, O'Fallon JR, et al. Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(2): 251-255.
- [15] Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse [J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(2): 259-266.
- [16] Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, et al. Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome [J]. *Neurology*, 2007, 68(21): 1831-1836.
- [17] Schiff D, Brown PD, Giannini C. Outcome in adult low-grade glioma: the impact of prognostic factors and treatment[J]. *Neurology*, 2007, 69(13): 1366-1373.
- [18] Stege EM, Kros JM, de Bruin HG, et al. Successful treatment of low-grade oligodendroglial tumors with a chemotherapy regimen of procarbazine, lomustine, and vincristine[J]. *Cancer*, 2005, 103(4): 802-809.
- [19] Taal W, van der Rijt CC, Dinjens WN, et al. Treatment of large low-grade oligodendroglial tumors with upfront procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy with long follow-up: a retrospective cohort study with growth kinetics[J]. *J Neurooncol*, 2015, 121(2): 365-372.
- [20] Darlix A, Baumann C, Lorgis V, et al. Prolonged administration of adjuvant temozolomide improves survival in adult patients with glioblastoma [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(8): 3467-3474.
- [21] Hau P, Koch D, Hundesberger T, et al. Safety and feasibility of long-term temozolomide treatment in patients with high-grade glioma[J]. *Neurology*, 2007, 68(9): 688-690.
- [22] Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, et al. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(15): 3133-3138.
- [23] Fisher BJ, Hu C, Macdonald DR, et al. Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas: preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 0424 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 91(3): 497-504.
- [24] Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials [J]. *Lancet*, 2002, 359(9311): 1011-1018.
- [25] Schiff D, Brown PD, Giannini C. Outcome in adult low-grade glioma: the impact of prognostic factors and treatment[J]. *Neurology*, 2007, 69(13): 1366-1373.
- [26] Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(8): 2076-2084.
- [27] Daniels TB, Brown PD, Felten SJ, et al. Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(1): 218-224.
- [28] Cairncross G, Berkey B, Shaw E, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2707-2714.
- [29] Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(20): 9852-9861.
- [30] Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB, et al. Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(8): 783-790.