

室管膜下区神经干细胞的恶性转化与胶质母细胞瘤发生发展的研究进展

孙强强^{1,2}, 宗 丹¹, 钱普东¹, 何 侠^{1,2}

(1. 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏省肿瘤医院, 江苏省肿瘤防治研究所, 江苏南京 210009; 2. 南京医科大学第四临床医学院, 江苏南京 210000)

摘 要: 胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)是原发性中枢神经系统肿瘤中最具侵袭性的恶性肿瘤。GBM 标准治疗包括尽可能的手术切除与辅以放、化疗为主的综合治疗。室管膜下区(subventricular zone, SVZ)含有大量的神经干细胞,可恶性转化为胶质瘤干细胞,与肿瘤的发生、增殖、治疗抵抗和复发关系密切。全文就室管膜下区神经干细胞与 GBM 中的胶质瘤干细胞之间的关系,以及室管膜下区治疗进展作一综述。

关键词: 胶质母细胞瘤;室管膜下区;神经干细胞;胶质瘤干细胞

中图分类号: R739.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)02-0138-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.02.B011

Research Advances on Malignant Transformation of Neural Stem Cells in Subventricular Zone in Glioblastoma Development

SUN Qiang-qiang^{1,2}, ZONG Dan¹, QIAN Pu-dong¹, HE Xia^{1,2}

(1. The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University & Jiangsu Cancer Hospital & Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing 210009, China; 2. The Fourth School of Clinical Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China)

Abstract: Glioblastoma(GBM) is the most aggressive malignant tumor in primary central nervous system tumors. Currently, the newly diagnosed GBM standard treatment includes surgical resection as far as possible and combining with radiotherapy and chemotherapy. The subventricular zone contains a large number of neural stem cells (NSC), which can be malignant transformed into glioma stem cells(GSC), is closely related to tumor occurrence, proliferation, treatment resistance and recurrence. This article reviews the relationship between NSC and GSC and advances in treatment of the subventricular zone.

Subject words: glioblastoma; subventricular zone; neural stem cells; glioblastoma stem cells

胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM),也称多形性胶质母细胞瘤,是成人最常见和最具侵袭性的原发性中枢神经系统恶性肿瘤^[1]。世界卫生组织(WHO)根据组织来源、分子特征和恶性程度对胶质瘤分类,GBM被认为级别最高(WHO IV级)^[2]。目前对GBM的治疗,包括最大程度的手术切除联合放疗同步及辅助替莫唑胺化疗(STUPP方案)^[3],但是绝大多数患者表现为治疗后复发。近年来,在标准放化疗方案中增加肿瘤电场治疗(tumor treating fields, TTFs),

将患者的生存期从 16.0 个月延长至 20.9 个月^[4]。

GBM 中包含一小群具有自我更新、增殖、多向分化和迁移能力的癌细胞,称为胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSC)^[5-7]。多项研究表明,GSC可能起源于室管膜下区(subventricular zone, SVZ)的神经干细胞(neural stem cells, NSC)^[8-10]。基于此,本文讨论室管膜下区中 NSC 在 GBM 发生、发展中的作用,并针对室管膜下区治疗的临床意义作一综述。

1 室管膜下区 NSC

在成年哺乳动物大脑中室管膜下区和海马齿状回颗粒下层是主要的神经干细胞池^[11-12]。值得注意

基金项目: 国家自然科学基金项目(81872192);江苏省卫生健康委员会重点项目(K2019028);江苏省科技厅社会发展重点项目(BE2019756)

通信作者: 何侠,副院长,主任医师,教授,博士研究生导师,博士;南京医科大学附属肿瘤医院,江苏省肿瘤医院放疗科,江苏省南京市玄武区百子亭 42 号(210009);E-mail:hexiabm@163.com

收稿日期: 2021-10-14; **修回日期:** 2022-01-17

的是,在 GBM 小鼠模型和患者中,海马是一个不受 GBM 细胞侵袭的区域,并且海马与脑肿瘤之间的联系尚不清楚^[13]。因此,本文将主要阐述室管膜下区中 NSC 在 GBM 中的作用。

位于侧脑室壁外 5 mm 范围内的室管膜下区是成年大脑中最大的神经生成区^[14]。在成年啮齿动物中,室管膜下区主要包含四种细胞类型:室管膜细胞、NSC、快速增殖前体细胞和神经母细胞。NSC 也称为 B1 型细胞,其顶端纤毛与侧脑室脑脊液接触,基底突与血管接触^[15]。约 80% 的 B1 型细胞经历不对称的细胞分裂,产生具有自我更新特性的新型 B1 细胞群以及转运扩增祖细胞,也称为 C 型细胞^[16]。然后 C 型细胞快速分裂并产生神经前体细胞,包括神经母细胞(A 型细胞)或少突胶质细胞前体细胞。新形成的神经母细胞沿着吻侧迁移流向嗅球迁移,在嗅球中分化为成熟的中间神经元^[17-18]。

成人脑室管膜下区与啮齿类动物的室管膜下区组织相比,呈现出一些特殊性。成人室管膜下区可以分成四层:第一层由紧贴脑室的具有若干微绒毛的室管膜细胞构成。第二层几乎无细胞,包含许多由连接复合体连接的星形胶质细胞突起和一些小胶质细胞。第三层为细胞带,主要包含星形细胞样神经干细胞和神经母细胞。最外层是一个过渡区,主要由有髓鞘的轴突和少突胶质细胞组成^[17-20]。然而,在成人脑中,吻侧迁移流和嗅球中均未发现神经前体细胞。

值得注意的是,成人脑中新生成的细胞主要是少突胶质细胞,这表明与其他哺乳动物大脑相比,少突胶质细胞及其相应的髓鞘维持在人脑中具有更大的意义^[18]。

2 室管膜下区与 GBM

2.1 NSC 恶性转化为 GSC

近年来,关于 GBM 的起源细胞类型一直无定论,多项研究表明室管膜下区中 NSC 可能是 GBM 主要的起源细胞^[21]。Lee 等^[10]对 GBM 患者同一个体来源的组织进行测序,包括远离肿瘤的室管膜下区、正常皮质或血液和肿瘤组织。结果显示 56.3% 异柠檬酸脱氢酶野生型 GBM 患者,其远离肿瘤的正常室管膜下区组织含有致癌基因突变,包括 *TP53*、*PTEN*、*TERT* 启动子和 *EGFR* 突变等,而这些突变基因在相应匹配的 GBM 中高水平表达。同时,通过基因组编辑使室管膜下区中 NSC 的 *P53*、*PTEN* 和 *EGFR* 基因突变,90% 携带突变基因的小鼠最终发生脑肿瘤。通过分析胶质瘤形成过程,发现携带突变基因的 NSC 从室管膜下区迁移至大脑远隔区域,并导致恶性胶质瘤在远隔区域发生(Figure 1A)。因此研究认为,人类室管膜下区中所含有 GBM 驱动突变基因的星形胶质样 NSC 是 GBM 的起源细胞。

Wang 等^[22]研究证明来源于 GBM 的细胞外囊

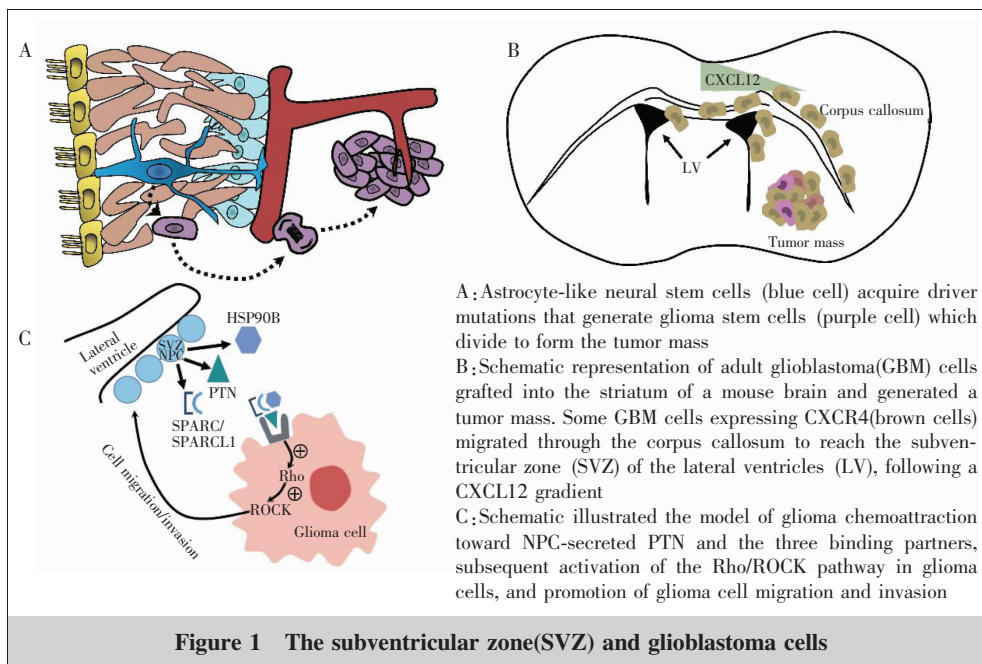


Figure 1 The subventricular zone (SVZ) and glioblastoma cells

泡能够在体外诱导神经干细胞球发生恶性转化,转化后的 NSC 能够在体内实验中促进 GBM 肿瘤形成。支持室管膜下区中 NSC 作为 GBM 起源细胞的进一步证据来自于 NSC 和 GBM 细胞之间标志物表达的相似性。GSC 与室管膜下区中 NSC 具有共同的特征,如巢蛋白表达、高运动性、后代多样性、强大的增殖潜能、与血管以及与生态位成分的双向联系^[18]。

同样在 GBM 细胞中也发现一些典型的 NSC 标志物,如胶质纤维酸性蛋白 (GFAP)、Sox2、CD44 和 CD133^[23-24]。根据上述基础研究,初步推断 GBM 可能源于室管膜下区中 NSC 的恶性转化,特别是 *TERT* 启动子突变,增加了其致瘤突变的机会。

2.2 GSC 迁移至室管膜下区

GSC 能够通过多种途径逃离原发部位,并特异性地侵入室管膜下区。同时,室管膜下区通过分泌趋化因子和蛋白质分子调节细胞迁移。CXCL12 是一种趋化因子,主要作用于 CXCR4 和 CXCR7 两种受体。CXCL12 已经被证明是成人 GSC 从肿瘤原发部位向室管膜下区迁移的关键因素 (Figure 1B)^[25-26]。除了趋化作用外, CXCL12 还具有多种生物活性,包括调节 GSC 标志物表达,并增加其对放、化疗的抵抗性^[27]。此外, CXCL12 还可以通过 MKP1 酶的募集和磷酸化,并促进 DNA 双链断裂修复增加细胞存活^[28]。值得注意的是, CXCL12 诱导的两种效应(定向迁移和 DNA 修复)都依赖于 CXCR4 信号。

Qin 等^[29]证明了室管膜下区中神经前体细胞释放的神经轴突生长促进因子多效蛋白与分子伴侣 SPARC/SPARCL1 和 HSP90B 结合,通过激活 Rho/ROCK 信号通路促进 GBM 细胞向室管膜下区迁移,并且通过敲除多效蛋白以及 ROCK 信号抑制,可以显著降低胶质瘤细胞向室管膜下区的迁移 (Figure 1C)。

综上所述,室管膜下区在 GBM 发生、发展以及复发过程中扮演着重要的角色。因此有必要探索针对室管膜下区并同时改善患者生存的治疗方法。

3 室管膜下区治疗进展

3.1 室管膜下区受累与生存

Lim 等^[30]的研究首次发现诊断时原发肿瘤累及室管膜下区与侵袭性和多灶性有关。随后,多项研究同样证实了诊断时或复发时室管膜下区受累的患者,总生存期 (overall survival, OS) 和无进展生存期 (progression free survival, PFS) 均显著下降^[31-33]。Mistry 等^[34]对 15 项研究的荟萃分析显示 GBM 肿瘤累及室管膜下区与较差的 OS、PFS 相关,并被视为独立的预后因素。相反,在肿瘤侵犯海马齿状回颗粒下层和胼胝体的患者中,生存期并没有下降^[35]。Comas 等^[36]对 133 例接受术后放化疗的原发性 GBM

患者进行回顾性分析,结果显示室管膜下区受累是作为 PFS 不良预后的独立因素,而不是 OS 的独立预后因素。进一步分析发现,室管膜下区受累与更高的对侧复发率相关。以上临床研究均提示 GBM 肿瘤累及室管膜下区,患者更容易出现复发及转移,生存期更差。

3.2 手术

尽管越来越多的研究强调大体全切除,甚至是超全切除对于 OS 的重要性,但当 GBM 肿瘤累及室管膜下区时,切除的范围尚不清楚^[37-38]。脑室开放会造成交通性脑积水,并且肿瘤细胞会在室管膜之间或通过脑脊液扩散,因此外科医生往往选择不打开脑室,最终无法获得肿瘤完全切除^[39]。然而, Behling 等^[40]在对 229 例成人 GBM 患者的回顾性研究后发现,多因素分析显示,脑室开放并不是 OS 的独立预后因素,因此认为可以通过脑室开放实现肿瘤完全切除。此外, Saito 等^[41]进行了一项对 111 例接受术后放化疗的 GBM 患者的回顾性研究,多因素分析显示脑室开放程度 (>23.2 mm) 是 OS 延长最重要的影响因素。

3.3 放疗

目前,关于室管膜下区放疗剂量与 GBM 患者生存关系的临床研究结果是相互矛盾的。2010 年 Evers 等^[42]首次对 55 例接受术后放、化疗的高级别胶质瘤患者进行回顾性分析,根据双侧室管膜下区平均剂量中位值 43 Gy,将患者分为高剂量组和低剂量组。尽管包含较高比例的活检和次全切除患者,但高剂量组的 PFS 较低剂量组显著改善。此外,多因素分析显示,高剂量组的死亡风险比为 0.73。在 Gupta 等^[43]对 40 例 GBM 患者的回顾性研究中的多因素分析显示,增加同侧室管膜下区照射剂量与 OS 的显著改善相关。相反, Slotman 等^[44]使用上述 43 Gy 作为分组剂量进行分析时,同侧、对侧、双侧室管膜下区均未观察到 OS 和 PFS 的差异。需要强调的是,这三项研究纳入的患者数量较少(分别为 55 例、40 例和 40 例)。

由于 GSC 存在放疗抵抗性,因此想要根除室管膜下区中 GSC,可能需要更高的剂量照射。为了验证这一假设, Lee 等^[45]对来自 2 个研究中心的 173 例 GBM 患者进行了汇总分析。21 例同侧室管膜下区接受高剂量照射 (>59.4 Gy) 的患者中位 PFS 和 OS

显著延长。在多因素分析中,同侧室管膜下区接受高剂量照射可作为 PFS 改善的预后因素,但在 OS 中未出现统计学意义。Chen 等^[46]对 116 例接受术后放、化疗的原发性 GBM 患者进行回顾性分析,结果显示在肿瘤完全切除的患者中,同侧室管膜下区平均剂量 ≥ 40 Gy,PFS 和 OS 显著延长。Ravind 等^[47]也得出结论,同侧室管膜下区平均剂量 >50 Gy 与 OS 改善显著相关。Foro Arnalot 等^[48]对 65 例接受术后放、化疗的患者进行了回顾性分析,结果表明对侧室管膜下区剂量 ≥ 48.8 Gy 与 PFS 改善相关。

但是,通过分析室管膜下区照射剂量与患者生存之间的关系,多项回顾性研究却得到了相反的结果,他们认为同侧、对侧、双侧室管膜下区剂量均与 PFS 或 OS 无显著相关^[49-51]。Elicin 等^[52]的回顾性研究发现,对侧室管膜下区照射剂量 >59.2 Gy 与较差的 PFS 显著相关。同时发现,在肿瘤次全切除或活检的患者中,同侧室管膜下区照射剂量 >59.2 Gy 与较差的 OS 显著相关。Valiyaveetil 等^[53]也认为增加同侧室管膜下区照射剂量并不能改善患者生存。同样,另一项大样本回顾性研究结果显示,增加同侧或对侧室管膜下区剂量并不能改善生存,并且作者认为室管膜下区高剂量与肿瘤位置靠近中线或肿瘤体积较大有关,因此混淆了室管膜下区剂量对生存的影响^[54]。而 Hallaert 等^[55]回顾分析了 137 例 IDH 野生型 GBM 患者生存状况,结果显示同侧室管膜下区剂量与 OS 无相关性,单因素分析显示对侧室管膜下区接受高剂量照射与 OS 呈负相关,但在多因素分析中未表现出统计学差异。最近,Valiyaveetil 等^[56]进行了一项前瞻性临床研究,旨在评估同侧室管膜下区受照是否与学生预后相关。肿瘤临床靶区包括瘤床外放 1.5~2.0 cm、瘤周水肿区以及同侧室管膜下区。其中同侧室管膜下区计划照射剂量 ≥ 50 Gy。结果显示,同侧、对侧以及双侧室管膜下区剂量均与 PFS、OS 无相关性。

事实上,上述临床研究之间很难进行比较,因为它们大多是回顾性研究,不能控制重要变量,如患者选择、分组剂量以及室管膜下区勾画。此外,分子标志物如 IDH 状态以及⁶O-甲基鸟嘌呤甲基转移酶基因启动子(MGMT)甲基化状态,这些已经被证明可作为 GBM 患者独立的预后因素,往往没有加入到生存分析中。因此,未来需要更多大样本的前瞻性临

床研究来进一步证实。

3.4 其他治疗方法

3.4.1 靶向端粒酶逆转录酶突变治疗

如前所述,在远离肿瘤的正常室管膜下区组织中发现含有 *TERT* 启动子突变基因^[10]。研究发现 *TERT* 弱表达的患者预后较好,提示 *TERT* 可作为 GBM 的预后生物标志物^[57]。因此,有必要制定靶向 *TERT* 的治疗策略。其中丁烯基苯酚作为一种植物源性化合物,可以通过下调 *TERT* 转录活性,从而抑制人类 GBM 细胞增殖并诱导其衰老^[58]。此外,在体内试验中,通过向人类和小鼠 GBM 皮下或脑内注射丁烯基苯酚,发现丁烯基苯酚通过上调细胞周期蛋白激酶抑制剂的表达,包括 p21 和 p27,以降低 Rb 蛋白磷酸化,并下调细胞周期调节因子,导致 GBM 细胞阻滞在 G₀/G₁ 期^[59]。因此,*TERT* 作为一种潜在的治疗靶点值得进一步探索。

3.4.2 靶向信号通路治疗

CXCL12/CXCR4 信号轴不仅参与了 GBM 细胞增殖、侵袭与迁移,还介导了 GSC 的放疗抵抗性。Gravina 等^[60]通过体外试验发现新型 CXCR4 拮抗剂 PRX177561 能够抑制人 GBM 细胞增殖,增加细胞凋亡,并减少 CXCR4 的表达和细胞迁移。在体内试验中,发现 PRX177561 延长了肿瘤进展时间,同时提高了小鼠的 PFS 和 OS。因此,抑制 CXCL12/CXCR4 信号通路可作为一种新的治疗方法。此外,Notch 信号通路、SHH 信号通路、Wnt 信号通路在 GSC 功能维持中发挥着重要作用,通过靶向抑制这些信号通路,能够根除 GSC 并增加其化疗敏感性^[61]。

4 总结与展望

GBM 恶性程度极高,即使经过积极治疗,仍易复发,患者生存期较短。识别 GBM 起源细胞是理解疾病病因和开发新的治疗方法的关键。基础研究已经证明室管膜下区中星形胶质样 NSC 能够获得驱动突变,并迁移出室管膜下区,导致 GBM 发生。GSC 可通过多种途径迁移至室管膜下区,逃避放化疗干预,因此室管膜下区和 GSC 对 GBM 的发生及复发尤为重要。针对室管膜下区放疗是否会使患者获益,仍需大样本前瞻性研究来进一步验证。继续关注室管膜下区中 NSC 与 GSC 的相似性及差异对于探索

新的治疗靶点至关重要。未来,使用传统治疗方法结合新型治疗措施希望会取得令人满意的结果。

参考文献:

- [1] Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017 [J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(12 Suppl 2):iv1–iv96.
- [2] 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.
- [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] Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(23):2306–2316.
- [5] Galli R, Binda E, Orfanelli U, et al. Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(19):7011–7021.
- [6] Wilson RJ, Thomas CD, Fox R, et al. Spatial patterns in species distributions reveal biodiversity change[J]. *Nature*, 2004, 432(7015):393–396.
- [7] Kroonen J, Nassen J, Boulanger YG, et al. Human glioblastoma-initiating cells invade specifically the subventricular zones and olfactory bulbs of mice after striatal injection[J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(3):574–585.
- [8] Ozbudak EM, Thattai M, Lim HN, et al. Multistability in the lactose utilization network of *Escherichia coli* [J]. *Nature*, 2004, 427(6976):737–740.
- [9] Alcantara Llaguno S, Chen J, Kwon CH, et al. Malignant astrocytomas originate from neural stem/progenitor cells in a somatic tumor suppressor mouse model[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(1):45–56.
- [10] Lee JH, Lee JE, Kahng JY, et al. Human glioblastoma arises from subventricular zone cells with low-level driver mutations[J]. *Nature*, 2018, 560(7717):243–247.
- [11] Fuentealba LC, Obernier K, Alvarez-Buylla A. Adult neural stem cells bridge their niche[J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 10(6):698–708.
- [12] Lipp HP, Bonfanti L. Adult neurogenesis in mammals: variations and confusions[J]. *Brain Behav Evol*, 2016, 87(3):205–221.
- [13] Mughal AA, Zhang L, Fayzullin A, et al. Patterns of invasive growth in malignant gliomas—the hippocampus emerges as an invasion-spared brain region [J]. *Neoplasia*, 2018, 20(7):643–656.
- [14] Gonzalez-Perez O, Quiñones-Hinojosa A. Astrocytes as neural stem cells in the adult brain[J]. *J Stem Cells*, 2012, 7(3):181–188.
- [15] Obernier K, Alvarez-Buylla A. Neural stem cells: origin, heterogeneity and regulation in the adult mammalian brain [J]. *Development*, 2019, 146(4):dev156059.
- [16] Obernier K, Cebrian-Silla A, Thomson M, et al. Adult neurogenesis is sustained by symmetric self-renewal and differentiation[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(2):221–234, e228.
- [17] Altmann C, Keller S, Schmidt MHH. The role of SVZ stem cells in glioblastoma[J]. *Cancers(Basel)*, 2019, 11(4):448.
- [18] Matarredona ER, Pastor AM. Neural stem cells of the subventricular zone as the origin of human glioblastoma stem cells. Therapeutic implications[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:779.
- [19] Fontán-Lozano á, Morcuende S, Davis-López De Carrizosa MA, et al. To become or not to become tumorigenic: subventricular zone versus hippocampal neural stem cells[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:602217.
- [20] Lombard A, Digregorio M, Delcamp C, et al. The subventricular zone, a hideout for adult and pediatric high-grade glioma stem cells[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:614930.
- [21] Fan X, Xiong Y, Wang Y. A reignited debate over the cell (s) of origin for glioblastoma and its clinical implications [J]. *Front Med*, 2019, 13(5):531–539.
- [22] Wang J, Liu J, Sun G, et al. Glioblastoma extracellular vesicles induce the tumour-promoting transformation of neural stem cells[J]. *Cancer Lett*, 2019, 466:1–12.
- [23] Xu HS, Qin XL, Zong HL, et al. Cancer stem cell markers in glioblastoma—an update[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(14):3207–3211.
- [24] Steed TC, Treiber JM, Taha B, et al. Glioblastomas located in proximity to the subventricular zone(SVZ) exhibited enrichment of gene expression profiles associated with the cancer stem cell state[J]. *J Neurooncol*, 2020, 148(3):455–462.
- [25] Goffart N, Kroonen J, Di Valentin E, et al. Adult mouse subventricular zones stimulate glioblastoma stem cells specific invasion through CXCL12/CXCR4 signaling[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(1):81–94.
- [26] Goffart N, Lombard A, Lallemand F, et al. CXCL12 medi-

- ates glioblastoma resistance to radiotherapy in the subventricular zone[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(1):66–77.
- [27] Wang S, Chen C, Li J, et al. The CXCL12/CXCR4 axis confers temozolomide resistance to human glioblastoma cells via up-regulation of FOXM1[J]. *J Neurol Sci*, 2020, 414: 116837.
- [28] Dedobbeleer M, Willems E, Lambert J, et al. MKP1 phosphatase is recruited by CXCL12 in glioblastoma cells and plays a role in DNA strand breaks repair[J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(4):417–429.
- [29] Qin EY, Cooper DD, Abbott KL, et al. Neural precursor-derived pleiotrophin mediates subventricular zone invasion by glioma[J]. *Cell*, 2017, 170(5):845–859, e819.
- [30] Lim DA, Cha S, Mayo MC, et al. Relationship of glioblastoma multiforme to neural stem cell regions predicts invasive and multifocal tumor phenotype[J]. *Neuro Oncol*, 2007, 9(4):424–429.
- [31] Jafri NF, Clarke JL, Weinberg V, et al. Relationship of glioblastoma multiforme to the subventricular zone is associated with survival[J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15(1):91–96.
- [32] Sonoda Y, Saito R, Kanamori M, et al. The association of subventricular zone involvement at recurrence with survival after repeat surgery in patients with recurrent glioblastoma[J]. *Neurol Med Chir(Tokyo)*, 2014, 54(4):302–309.
- [33] Adeberg S, Bostel T, König L, et al. A comparison of long-term survivors and short-term survivors with glioblastoma, subventricular zone involvement: a predictive factor for survival?[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9:95.
- [34] Mistry AM, Hale AT, Chambless LB, et al. Influence of glioblastoma contact with the lateral ventricle on survival: a meta-analysis[J]. *J Neurooncol*, 2017, 131(1):125–133.
- [35] Mistry AM, Dewan MC, White-Dzuro GA, et al. Decreased survival in glioblastomas is specific to contact with the ventricular-subventricular zone, not subgranular zone or corpus callosum[J]. *J Neurooncol*, 2017, 132(2):341–349.
- [36] Comas S, Luguera E, Molero J, et al. Influence of glioblastoma contact with the subventricular zone on survival and recurrence patterns[J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(3): 554–564.
- [37] Pessina F, Navarria P, Cozzi L, et al. Maximize surgical resection beyond contrast-enhancing boundaries in newly diagnosed glioblastoma multiforme: is it useful and safe? A single institution retrospective experience [J]. *J Neurooncol*, 2017, 135(1): 129–139.
- [38] Jackson C, Choi J, Khalafallah AM, et al. A systematic review and meta-analysis of supratotal versus gross total resection for glioblastoma [J]. *J Neurooncol*, 2020, 148(3): 419–431.
- [39] Elliott JP, Keles GE, Waite M, et al. Ventricular entry during resection of malignant gliomas: effect on intracranial cerebrospinal fluid tumor dissemination [J]. *J Neurosurg*, 1994, 80(5):834–839.
- [40] Behling F, Kaltenstadler M, Noell S, et al. The prognostic impact of ventricular opening in glioblastoma surgery: a retrospective single center analysis [J]. *World Neurosurg*, 2017, 106:615–624.
- [41] Saito T, Muragaki Y, Maruyama T, et al. Influence of wide opening of the lateral ventricle on survival for supratentorial glioblastoma patients with radiotherapy and concomitant temozolomide-based chemotherapy[J]. *Neurosurg Rev*, 2020, 43(6): 1583–1593.
- [42] Evers P, Lee PP, Demarco J, et al. Irradiation of the potential cancer stem cell niches in the adult brain improves progression-free survival of patients with malignant glioma [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:384.
- [43] Gupta T, Nair V, Paul SN, et al. Can irradiation of potential cancer stem-cell niche in the subventricular zone influence survival in patients with newly diagnosed glioblastoma?[J]. *J Neurooncol*, 2012, 109(1): 195–203.
- [44] Slotman BJ, Eppinga WSC, De Haan PF, et al. Is irradiation of potential cancer stem cell niches in the subventricular zones indicated in GBM?[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(2):S184.
- [45] Lee P, Eppinga W, Lagerwaard F, et al. Evaluation of high ipsilateral subventricular zone radiation therapy dose in glioblastoma: a pooled analysis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(4):609–615.
- [46] Chen L, Guerrero-Cazares H, Ye X, et al. Increased subventricular zone radiation dose correlates with survival in glioblastoma patients after gross total resection[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(4):616–622.
- [47] Ravind RR, Prameela CG, Dinesh M. P0111 sub-ventricular zone irradiation in glioblastoma: can it increase survival?[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(Suppl 2):e23.
- [48] Foro Arnalot P, Pera O, Rodriguez N, et al. Influence of incidental radiation dose in the subventricular zone on survival in patients with glioblastoma multiforme treated with surgery, radiotherapy, and temozolomide[J]. *Clin Transl Oncol*, 2017, 19(10):1225–1231.
- [49] Anker CJ, Bagshaw HP, Sarkar V, et al. Impact of subventricular zone dose and relationship to glioblastoma tumor location on outcomes [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,

- 2015, 93(3):E110–E111.
- [50] Sakuramachi M, Igaki H, Nomoto A, et al. Radiation dose to ipsilateral subventricular zone as a prognostic factor in malignant glioma patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 93(3):E68.
- [51] Murchison SC, Wiksyk B, Gossman S, et al. Subventricular zone radiation dose and outcome for glioblastoma treated between 2006 and 2012[J]. *Cureus*, 2018, 10(11):e3618.
- [52] Elicin O, Inac E, Uzel EK, et al. Relationship between survival and increased radiation dose to subventricular zone in glioblastoma is controversial[J]. *J Neurooncol*, 2014, 118(2):413–419.
- [53] Valiyaveetil D, Malik M, Joseph DM. Effect of radiation dose to the periventricular zone and subventricular zone on survival in anaplastic gliomas[J]. *Ecancermedicallscience*, 2019, 13:956.
- [54] Bender K, Trager M, Wahner H, et al. What is the role of the subventricular zone in radiotherapy of glioblastoma patients?[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 158:138–145.
- [55] Hallaert G, Pinson H, Van Den Broecke C, et al. Survival impact of incidental subventricular zone irradiation in IDH-wildtype glioblastoma[J]. *Acta Oncol*, 2021, 60(5):613–619.
- [56] Valiyaveetil D, Malik M, Akram KS, et al. Prospective study to assess the survival outcomes of planned irradiation of ipsilateral subventricular and periventricular zones in glioblastoma[J]. *Ecancermedicallscience*, 2020, 14:1021.
- [57] Potharaju M, Mathavan A, Mangaleswaran B, et al. Clinicopathological analysis of HIF-1alpha and TERT on survival outcome in glioblastoma patients: a prospective, single institution study[J]. *J Cancer*, 2019, 10(11):2397–2406.
- [58] Lin PC, Lin SZ, Chen YL, et al. Butyridenephthalide suppresses human telomerase reverse transcriptase (TERT) in human glioblastomas[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(12):3514–3527.
- [59] Tsai NM, Chen YL, Lee CC, et al. The natural compound n-butyridenephthalide derived from *Angelica sinensis* inhibits malignant brain tumor growth in vitro and in vivo[J]. *J Neurochem*, 2006, 99(4):1251–1262.
- [60] Gravina GL, Mancini A, Colapietro A, et al. The novel CXCR4 antagonist, PRX177561, reduces tumor cell proliferation and accelerates cancer stem cell differentiation in glioblastoma preclinical models [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6):1010428317695528.
- [61] Sharifzad F, Ghavami S, Verdi J, et al. Glioblastoma cancer stem cell biology: potential theranostic targets[J]. *Drug Resist Updat*, 2019, 42:35–45.