

全室管膜下区放疗在室管膜下区受累高级别胶质瘤治疗中的意义: 基于 81 例病例分析

Significance of Total Subventricular Zone Radiotherapy in Treatment of High-Grade Glioma with Subventricular Involvement: Based on Analysis of 81 Cases

GU Jing, ZONG Dan, SUN Ruozhou, QIAN Pudong, GUO Zhen, HE Xia

顾 竞^{1,2}, 宗 丹¹, 孙若洲^{1,2}, 钱普东¹, 郭 震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: [目的] 探讨对室管膜下区 (subventricular zone, SVZ) 受累的高级别胶质瘤 (high-grade glioma, HGG) 患者行全室管膜下区预防性放疗的安全性及疗效。[方法] 纳入 2012 年 1 月至 2019 年 12 月南京医科大学附属肿瘤医院放疗科收治的 81 例 HGG 患者, 入组患者在初诊时影像学上均累及 SVZ。入组患者根据放疗范围分为常规放疗+全 SVZ 放疗组 24 例及常规放疗组 57 例。采用 Cox 比例风险回归模型进行影响因素分析。采用 Kaplan-Meier 法统计分析常规放疗+全 SVZ 放疗组与常规放疗组的无进展生存期 (progression free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS)。[结果] 单因素分析显示年龄、性别、病理分级、病灶位置、病灶数及是否联合 SVZ 放疗与 HGG 患者 PFS 和 OS 均无相关性 (P 均 >0.05)。年龄分层分析结果显示, 大于 50 岁的患者中, 常规放疗+全 SVZ 放疗对比常规放疗中位 PFS 分别为 37 个月 vs 19 个月 ($P=0.033$), 中位 OS 分别为 25 个月 vs 21 个月 ($P=0.097$); 而年龄小于 50 岁的患者中, 常规放疗+全 SVZ 放疗对比常规放疗中位 PFS 分别为 5 个月 vs 15 个月 ($P=0.024$), 中位 OS 分别为 15 个月 vs 32 个月 ($P=0.202$)。[结论] 对于年龄大于 50 岁伴 SVZ 受累的 HGG 患者行 SVZ 预防性放疗可带来生存获益。

关键词: 高级别胶质瘤; 室管膜下区; 放射治疗

中图分类号: R739.4 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2024)03-0254-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2024.03.B013

胶质瘤为最常见的恶性原发性脑肿瘤, 是大多数原发性脑肿瘤死亡的原因。根据其组织学表现, 将其归类为星形细胞、少突胶质细胞或室管膜肿瘤, 并分为 WHO I~IV 级。WHO III~IV 级的胶质瘤称为高级别胶质瘤 (high-grade glioma, HGG), 其生存率很低, 放疗联合替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 治疗的患者中位总生存期 (overall survival, OS) 为 14.6 个月, 2 年总生存率为 27.2%^[1]。胶质瘤目前的常规治疗手段主要包括手术、放疗和化疗 (主要应用 TMZ), 但由于肿瘤的侵袭性生长、血脑屏障以及缺乏可靠的治疗靶点, 胶质瘤患者的生存结果并未明显改善^[2]。

近年来临床与基础研究显示, 胶质瘤的发生、进展及预后均与室管膜下区 (subventricular zone, SVZ)

明显相关。少突胶质前体细胞 (oligodendrocyte precursor cells, OPCs) 和神经干细胞 (neural stem cells, NSCs) 是胶质瘤两种可能的起源细胞。OPCs 是大脑中主要的分裂细胞, 在 SVZ 中广泛分布^[3]。胶质瘤细胞释放的因子被证实可以近距离招募神经干细胞并潜在诱导干细胞恶性转化, 而 SVZ 构成了人脑中最大的神经干细胞龛, 并且也是胶质瘤干细胞的储存库, 可以启动、促进或重新驱动肿瘤的发生^[4-6]。同时, SVZ 来源的一种成神经细胞具有不成熟的纹状体表型, 它们被肿瘤吸引, 可以特异性修复恶性肿瘤区域^[7]。研究显示肿瘤肿块再生或新发增强病变, 肿瘤细胞经过 SVZ 进行播散是胶质瘤复发的一大特征^[8]。也有学者通过神经内窥镜手术证实了 HGG 存在室管膜下播散^[9]。研究表明 SVZ 受累是影响脑胶质母细胞瘤患者 OS 的重要危险因素^[10]。

虽然研究显示 SVZ 为 HGG 起始区域, 且 SVZ 受累是肿瘤复发及不良预后的高危因素, 但目前关于 SVZ 受累患者术后放疗靶区勾画相关研究甚少。

基金项目: 南京市科技计划项目 (2022SX00001663); 吴阶平医学基金会项目 (320.6750.2021-10-52); 江苏省医院协会管理创新课题 (JSYGY-2-2021-286); 中华国际医学交流基金会项目 (Z-2014-06-19392)

通信作者: 何 侠, E-mail: hexiabm@163.com

收稿日期: 2023-11-13; **修回日期:** 2024-01-02

本研究通过回顾性分析 81 例 SVZ 受累的 HGG 术后患者的临床及影像学资料, 探讨 SVZ 受累 HGG 患者行全 SVZ 预防性放疗的安全性及有效性。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

回顾性分析 2012 年 1 月至 2019 年 12 月南京医科大学附属肿瘤医院放疗科收治的 81 例原发性 HGG 患者。纳入标准:①手术后组织病理学结果为 HGG;②采用 STUPP 标准方案治疗;③患者均进行了手术,并对术后影像学资料(T1 加权 MRI 平扫、增强及 FLAIR 序列)进行评估,肿瘤与侧脑室壁距离小于 5 mm 者定义为 SVZ 受累。

排除标准:①既往有其他肿瘤病史;②未能完成放疗计划;③随访信息不完整。本研究经南京医科大学附属肿瘤医院伦理委员会审批通过(2023 科-快 019)。

1.2 临床资料

本研究共纳入 81 例 SVZ 受累的 HGG 患者,中位年龄 58.5 岁,其中男性 54 例(66.7%),>50 岁 55 例;病理分级:Ⅲ级 26 例,Ⅳ级 55 例。单中心病灶 54 例,多中心病灶 27 例。32 例患者肿瘤生长于额叶,22 例患者生长于颞叶(Figure 1)。根据治疗方式将符合条件的患者分为常规放疗+全 SVZ 放疗组(n=24)及常规放疗组(n=57),两组患者的基线特征基本一致(Table 1~2)。

1.3 治疗方法

患者在术后 4~6 周内开始放疗,于放疗前制作热塑性固定面罩,并获得治疗位 3 mm 轴向切片的 CT 模拟扫描。术后 MRI 图像与计划 CT 融合。放疗期间同步口服 TMZ 每天 75 mg/m²,连服 42 d。放疗结束后休息 4 周,进入辅助化疗阶段,以 28 d 为 1 个周期,共进行 6 个周期化疗。前 5 d 连续口服 TMZ,每天 1 次,后间隔 23 d。第 1 个周期 TMZ 剂量为每天

150 mg/m²,第 2~6 个周期剂量为每天 200 mg/m²。

1.4 靶区勾画及计划设计

由资深肿瘤放疗专业医师参考 RTOG、EORTC、

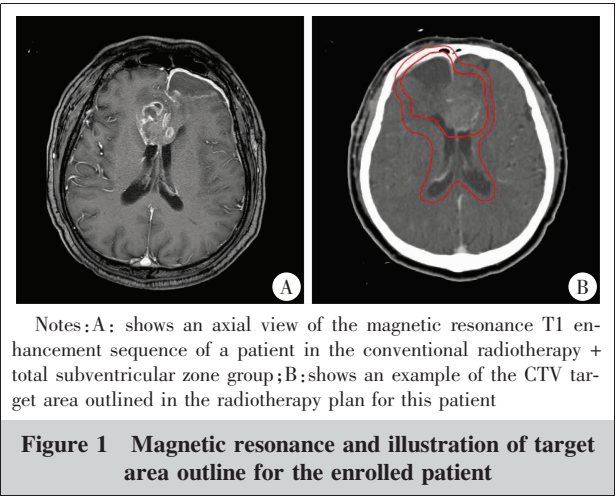


Table 1 Comparison of baseline characteristics of the two radiotherapy groups[n(%)]

Characteristic	N	Conventional radiotherapy group (n=57)	Conventional radiotherapy + total SVZ group (n=24)	P
Age(years old)				
≤50	26	20(35.1)	6(25.0)	0.442
>50	55	37(64.9)	18(75.0)	
Gender				
Male	54	40(70.2)	14(58.3)	0.439
Female	27	17(29.8)	10(41.7)	
WHO classification				
Grade Ⅲ	26	19(33.3)	7(29.2)	0.798
Grade Ⅳ	55	38(66.7)	17(70.8)	
Tumor site				
Frontal lobe	32	21(36.8)	11(45.8)	0.444
Temporal lobe	22	16(28.1)	6(25.0)	
Parietal lobe	8	7(12.3)	1(4.2)	
Occipital lobe	8	6(10.5)	2(8.3)	
Other	11	7(12.3)	4(16.7)	
Number of lesions				
Single	54	39(68.4)	15(62.5)	0.797
Multiple	27	18(31.6)	9(37.5)	

Note:SVZ:subventricular zone

Table 2 Target design and the dose

Group	GTV	CTV1	CTV2	Dose
Conventional radiotherapy + total subventricular canal area radiotherapy group	Visible tumor and cavity	GTV outside enlarge 1~2 cm	CTV1+ Peri-tumoral edema area +5 mm expansion outside Peri-tumoral edema area 5 mm+SVZ	CTV1:60 Gy/30 f CTV2:50.4 Gy/28 f
Conventional radiotherapy group	Visible tumor and cavity	GTV outside enlarge 1~2 cm	CTV1+ Peri-tumoral edema area +5 mm expansion outside Peri-tumoral edema area 5 mm	

Notes:GTV:gross tumor volume;CTV:clinical target volume;PTV:planning target volume

NCCN 及脑胶质瘤诊疗规范等，分别依照患者术前及术后的影像资料勾画肿瘤靶区(Figure 1),常规放疗+全 SVZ 放疗组与常规放疗组靶区勾画主要区别在于 CTV2 是否包及 SVZ 区。采用 Eclipse TM version 8.6 (瓦里安医疗系统)治疗计划系统生成计划。

1.5 观察指标

①常规放疗+全 SVZ 放疗组与常规放疗组近期(3 个月内)和远期(大于 3 个月)的肿瘤局部控制率;②通过影像记录及电话方式随访患者的生活质量、复发及死亡时间,获得无进展生存期(progression-free survival,PFS)和 OS。PFS 和 OS 的研究终点分别从手术日至影像学和/或临床进展和死亡/末次随访日期(2022 年 5 月 20 日)计算。

1.6 统计学处理

采用 R 软件进行数据分析和统计学检验。通过非参数检验比较照射全 SVZ 是否有生存获益。单因素 Cox 比例风险回归模型用于分析年龄、性别、病灶数、病理分级、病灶位置及是否联合 SVZ 区放疗与 PFS 及 OS 的关系。多因素 Cox 比例风险模型分析 SVZ 区放疗与 PFS 和 OS 的关系,将其他因素作为协变量。按照 50 岁进行年龄分层,采用 Kaplan-Meier 法分别比较常规放疗+全 SVZ 放疗组与常规放疗组的 PFS 和 OS。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 预后影响因素分析

所有患者的中位 PFS 和 OS 分别为 14 个月和 23 个月。单因素分析显示,是

否照射 SVZ、患者的年龄、性别、病理分级、病灶位置及病灶数均不是预后影响因素($P>0.05$)(Table 3)。

2.2 生存分析

常规放疗+全 SVZ 放疗组与常规放疗组 3 个月的局部控制率分别为 95.8% vs 93.0% ($P=0.533$),6 个月的局部控制率分别为 79.2% vs 75.4% ($P=0.479$)。常规放疗+全 SVZ 放疗组的局部控制率略优于常规组,但差异均无统计学意义。

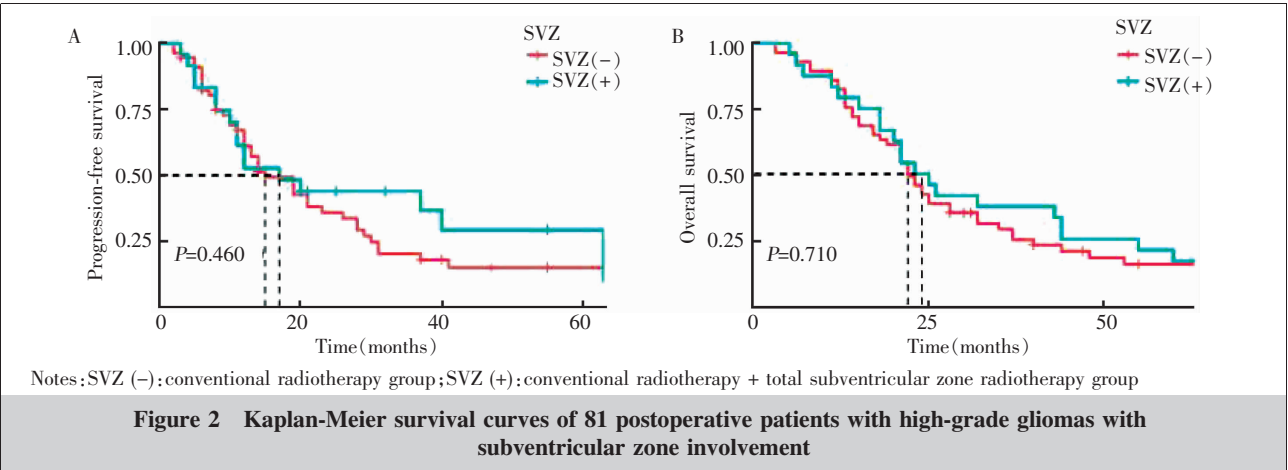
常规放疗+全 SVZ 放疗组与常规放疗组的中位 PFS 为 17 个月 vs 15 个月($P=0.460$),中位 OS 为 23 个月 vs 22 个月($P=0.710$)(Figure 2)。从全年龄层来看,常规放疗+全 SVZ 放疗组具有一定的生存优势。

为更好分析年龄对两组放疗效果的影响,将患者分为年龄>50 岁($n=55$)及年龄 ≤ 50 岁($n=26$)。Kaplan-Meier 分析显示,>50 岁患者常规放疗+全 SVZ 放疗对患者的生存改善优于常规放疗(中位 PFS:37 个月 vs 19 个月, $P=0.033$;中位 OS:25 个月 vs 21 个月, $P=0.097$)(Figure 3A~3B);而 ≤ 50 岁患者常规放疗+全 SVZ 放疗结果劣于常规放疗(中位 PFS:5 个月 vs 15 个月, $P=0.024$;中位 OS:15 个月 vs 32 个月, $P=0.202$)(Figure 3C~3D)。提示对于年龄>50 岁患者采用常规放疗+全 SVZ 放疗生存明显

Table 3 Cox univariate analysis of survival in 81 patients

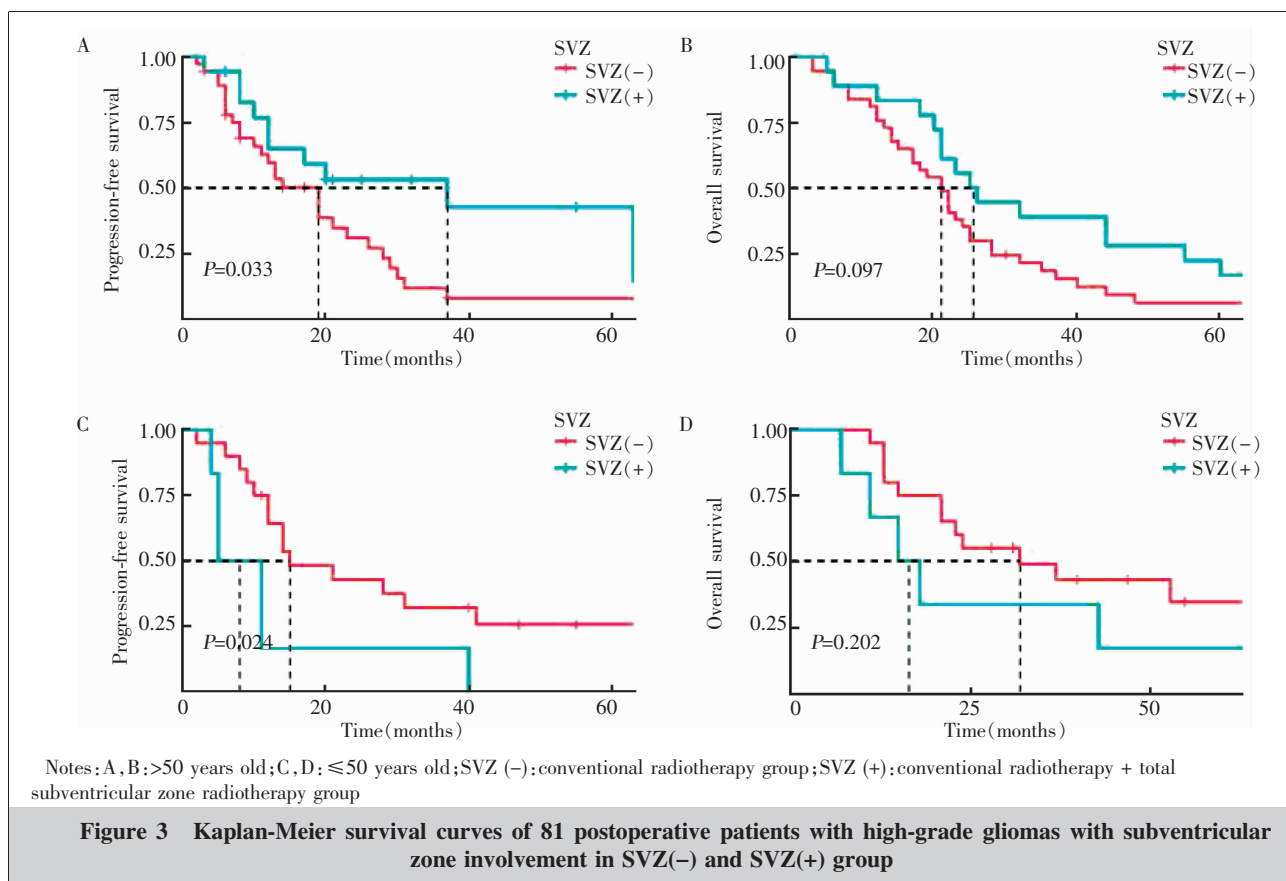
Factor	PFS		OS	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Age	1.00(0.99~1.02)	0.608	1.02(1.00~1.04)	0.094
Gender	0.85(0.49~1.47)	0.561	0.78(0.47~1.30)	0.347
WHO classification	1.35(0.79~2.32)	0.272	1.44(0.86~2.41)	0.161
Tumor site	0.88(0.73~1.06)	0.188	0.95(0.80~1.14)	0.607
Number of lesions	1.71(1.00~2.93)	0.052	1.60(0.97~2.63)	0.063
Whether to irradiate SVZ	0.89(0.51~1.54)	0.675	0.91(0.54~1.52)	0.709

Notes:SVZ;subventricular zone;PFS;progression-free survival;OS;overall survival



Notes:SVZ (-):conventional radiotherapy group;SVZ (+):conventional radiotherapy + total subventricular zone radiotherapy group

Figure 2 Kaplan-Meier survival curves of 81 postoperative patients with high-grade gliomas with subventricular zone involvement



优于年轻患者(≤50岁)。

3 讨论

3.1 HGG 复发模式

随着技术进步,放射治疗朝着精细化方向发展,同时综合治疗也成为了现在的主流治疗方式,但HGG的预后依然未取得明显改善。在约80%积极治疗的患者中,即使获得了良好的治疗反应,但疾病进展或复发也难以避免^[11-12]。Brandes等^[13]的研究显示,经过治疗的HGG患者中位随访18.9个月,79例(83%)患者出现复发:放射野内57例(72.2%),野外17例(21.5%),边缘5例(6.3%)。Tu等^[14]的研究结果显示,90.9%(30/33)的远处复发发生在原T1增强病变3cm以外,87.9%(29/33)发生在原T2-FLAIR异常病变2cm以外,超过了目前大多数治疗中心的放疗区域。HGG术后呈现局部、多灶性浸润、室管膜受累等高侵袭性生长,纤维束受累是最可能的通路,且HGG是富含血管的组织,用灌注成像反应局部血管含量,用于区分治疗后改变和肿瘤进展具有高

敏感性。因此我们对比了同一患者传统的MRI T1图像与功能性MRI图像,结果显示,功能成像显示病灶范围明显大于传统的MRI T1增强范围。有研究表明,基于PET的肿瘤体积超过常规MRI上的对比增强体积2.0~3.5 cm^[15]。

综上,现有的靶区勾画指南并不完全符合肿瘤的生长范围,结合瘤体生长方式及复发模式,我们对HGG患者术后MRI功能成像特点及靶区勾画范围进行了系列研究。同时在这几年,胶质瘤治疗在放疗方面并没有新的思路及指南调整。既往研究显示,肿瘤累及SVZ的患者,预后更差并且更易复发^[16-17]。然而,目前大多数研究都主要与剂量相关,且研究结果并不一致^[18-22]。

3.2 本研究结果分析

本研究的基线数据与既往一项43例患者的研究相一致^[23]。65岁以上老年人胶质瘤的发病率是小于65岁人群的2.63倍,预后往往不佳;肿瘤位于额叶14例,颞叶13例,顶叶2例,枕叶2例,小脑半球1例,累计多部位9例。在本研究中,高发人群也以中老年为主,肿瘤生长部位以额叶及颞叶为主,单中

心病灶居多。本研究中,入组患者中位 OS 为 23 个月,优于 Stupp 等^[24]研究中的 14.6 个月。这一现象考虑为随着时间的推移,外科手术技术不断进步,且 Stupp 的研究中均为 WHO IV 的胶质瘤,而本研究中包含 WHO III 级的 HGG 患者。非参数检验显示,常规放疗+全 SVZ 放疗组与常规放疗组的中位 PFS 为 14.5 个月 vs 14 个月,中位 OS 为 24 个月 vs 22 个月,3 个月与 6 个月的近期局部控制率分别为 95.8% vs 93.0% 及 79.2% vs 75.4%。以上结果显示,常规放疗+全 SVZ 放疗组中位生存期和肿瘤控制率在某种程度上略优于常规放疗组。

研究表明 HGG 的干细胞是侵袭行为的主要决定因素,其年龄依赖特性导致高龄患者的分子特征比年轻患者更具有侵袭性。临床上治疗时应充分考虑高龄患者肿瘤的侵袭性和放疗的耐受性^[25]。老年患者胶质瘤预后更差,需要重点关注此类特殊人群。Chen 等^[11]的研究将患者分为 3 组:年龄组 1:≤45 岁、46~64 岁、≥65 岁;年龄组 2:≤50 岁和>50 岁;年龄组 3:≤60 岁和>60 岁。该研究表明,在年龄分组作为独立预后因素时,最合适的分类标准是年龄分组 2。另一项包含 5 个年龄组(<50 岁、50~59 岁、60~69 岁、70~79 岁、>80 岁)的基于人群的胶质母细胞瘤研究显示,年轻患者(<50 岁)的 OS 显著性长于老年患者(>50 岁)(中位 OS:8.8 个月 vs 4.1 个月, $P<0.001$)^[12]。参考此项研究,本研究按照 50 岁为截点对患者进行了亚组分析,结果显示>50 岁患者中位 PFS 为 12 个月,中位 OS 为 24 个月;≤50 岁的患者中位 PFS 为 13 个月,中位 OS 为 22 个月。生存分析结果显示,>50 岁并行常规放疗+全 SVZ 放疗患者的 PFS 明显提高,同时 OS 也有改善的趋势,而≤50 岁的患者结果则与高龄患者相反。有研究显示年轻患者的海马齿状回的颗粒下区和 SVZ 对辐射更敏感,所以年轻患者大脑更容易受到辐射的影响^[26-27]。因此考虑低龄患者副作用较高龄组大,在某种程度上削弱了治疗效果,从而导致两组生存结果相反。这一发现提示行全 SVZ 区预防性放疗对高龄 HGG 患者的生存获益及临床价值。此外,在常规放疗+全 SVZ 放疗组,年龄>50 岁的患者中位 PFS 高达 37 个月,而小于 50 岁的患者仅 5 个月,这一现象可能与常识相悖,考虑可能是由于入组病例数少,数据偏倚较大;但本研究的主要研究重点在>50 岁的患者行全 SVZ 照射的获益,进一步的、更全面的结

果需要更大样本量与前瞻性临床研究来证实。

3.3 放疗副反应

本研究常规放疗+全 SVZ 放疗组相比较于常规放疗组的靶区更大,尤其需要注意放疗的副反应。海马靠近 SVZ 且对放射高度敏感,其最常见的并发症为认知功能障碍,如学习、工作和言语的记忆下降、智力下降、共济失调、尿失禁、痴呆等^[28-30]。放疗的副反应在预后良好的低级别胶质瘤患者中更为明显,HGG 患者因生存时间短,副反应并不明显。但在进行 SVZ 照射时,仍需尽量减少全 SVZ 照射带来的神经精神症状,平衡放疗的临床获益^[31]。

3.4 本研究的局限性

由于是回顾性设计,本研究存在一些局限性。前期严格的选择标准可能会引入选择性偏差。因为入组的患者病灶皆在影像学上累及 SVZ,肿瘤全切除本身就极具挑战,且患者并非在单一机构进行手术,这些都会给统计分析带来进一步的偏倚。已知较差的功能状态(Karnofsky 指数)与不良预后相关,这可能会导致生存分析的偏倚。本研究最大的局限性在于缺乏分子标志的数据,尤其是某些分子特征,如异柠檬酸脱氢酶 1 基因和甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶的状态。尽管研究纳入的患者均接受了手术切除、调强放疗和 TMZ 化疗一线治疗,但化疗依从性、化疗反应及复发后不同的挽救治疗措施(再切除、化疗以及电场治疗)等均增加了数据统计的混杂因素。

综上,对于年龄>50 岁伴 SVZ 受累 HGG 患者行全 SVZ 预防性放疗可带来生存获益。本研究可能为 HGG 术后患者的靶区勾画提供理论依据。

参考文献:

- [1] NAYAK L, REARDON D A. High-grade gliomas [J]. Continuum (Minneapolis, Minn), 2017, 23(6, Neuro-oncology): 1548-1563.
- [2] LIM M, XIA Y, BETTEGOWDA C, et al. Current state of immunotherapy for glioblastoma [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(7): 422-442.
- [3] MANDAL A S, ROMERO-GARCIA R, HART M G, et al. Genetic, cellular, and connectomic characterization of the brain regions commonly plagued by glioma [J]. Brain, 2020, 143(11): 3294-3307.
- [4] NICOLIS S K. Cancer stem cells and "stemness" genes in neuro-oncology [J]. Neurobiol Dis, 2007, 25(2): 217-229.
- [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] REYA T, MORRISON S J, CLARKE M F, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells[J]. *Nature*, 2001, 414: 105–111.
 - [7] BEXELL D, GUNNARSSON S, NORDQUIST J, et al. Characterization of the subventricular zone neurogenic response to rat malignant brain tumors [J]. *Neuroscience*, 2007, 147(3): 824–832.
 - [8] OGASHIWA M, MAEDA T, YOKOYAMA H, et al. Morphologic findings and biologic behavior in the high grade glioma—a postmortem study of 22 cases [J]. *Gan No Rinsho*, 1989, 35(11): 1297–1307.
 - [9] IACOANGELI M, DI RIENZO A, COLASANTI R, et al. Endoscopy-verified occult subependymal dissemination of glioblastoma and brain metastasis undetected by MRI: prognostic significance[J]. *Onco Targets Ther*, 2012, 5: 449–456.
 - [10] LIANG H T, CHEN W Y, LAI S F, et al. The extent of edema and tumor synchronous invasion into the subventricular zone and corpus callosum classify outcomes and radiotherapy strategies of glioblastomas [J]. *Radiother Oncol*, 2017, 125(2): 248–257.
 - [11] CHEN J W, ZHOU C F, LIN Z X. The influence of different classification standards of age groups on prognosis in high-grade hemispheric glioma patients[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 356(1–2): 148–152.
 - [12] LIN Z, YANG R, LI K, et al. Establishment of age group classification for risk stratification in glioma patients[J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 310.
 - [13] BRANDES A A, TOSONI A, FRANCESCHI E, et al. Recurrence pattern after temozolomide concomitant with and adjuvant to radiotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma: correlation with MGMT promoter methylation status[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(8): 1275–1279.
 - [14] TU Z, XIONG H, QIU Y, et al. Limited recurrence distance of glioblastoma under modern radiotherapy era[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 720.
 - [15] ALBERT N L, WELLER M, SUCHORSKA B, et al. Response assessment in Neuro-Oncology Working Group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas[J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(9): 1199–1208.
 - [16] LIM D A, CHA S, MAYO M C, 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.
 - [17] JAFRI N F, CLARKE J L, WEINBERG V, et al. Relationship of glioblastoma multiforme to the subventricular zone is associated with survival[J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15(1): 91–96.
 - [18] 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.
 - [19] 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.
 - [20] MALIK M, AKRAM K S, JOSEPH D, et al. Prospective study of irradiation of potential stem cell niches in glioblastoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 93(3): S111.
 - [21] SEBASTIAN A, TILMAN B, LAILA K, 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.
 - [22] 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.
 - [23] 叶成坤, 徐奔, 牛朝诗. 老年胶质瘤的影像学及分子病理学分析 [J]. *立体定向和功能性神经外科杂志*, 2022, 35(2): 71–80.
YE C K, XU B, NIU C S. Imaging and molecular pathological analysis of elderly gliomas[J]. *Chinese Journal of Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 2022, 35(2): 71–80.
 - [24] STUPP R, MASON W P, VAN DEN BENT M J, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma[J]. *Oncol Times*, 2005, 27(9): 15–16.
 - [25] LUPO J M, MOLINARO A M, ESSOCK-BURNS E, et al. The effects of anti-angiogenic therapy on the formation of radiation-induced microbleeds in normal brain tissue of patients with glioma[J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(1): 87–95.
 - [26] FUKUDA A, FUKUDA H, SWANPALMER J, et al. Age-dependent sensitivity of the developing brain to irradiation is correlated with the number and vulnerability of progenitor cells[J]. *J Neurochemistry*, 2005, 92(3): 569–584.
 - [27] PIUS-SADOWSKA E, KAWA M P, KŁOS P, et al. Alteration of selected neurotrophic factors and their receptor expression in mouse brain response to whole-brain irradiation[J]. *Radiat Res*, 2016, 186(5): 489–507.
 - [28] SUSMAN S, LEUCUTA D C, KACSO G, et al. High dose vs low dose irradiation of the subventricular zone in patients with glioblastoma—a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 6741–6753.
 - [29] BRANDSMA D, STALPERS L, TAAL W, et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(5): 453–461.
 - [30] 钟佳伟, 牟福玲, 孙鹏飞. 胶质瘤放疗化疗敏感性的研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2020, 29(4): 299–303.
ZHONG J W, MOU F L, SUN P F. Research progress on sensitivity of glioma to chemoradiotherapy[J]. *China Cancer*, 2020, 29(4): 299–303.
 - [31] NOURALLAH B, DIGPAL R, JENA R, et al. Irradiating the subventricular zone in glioblastoma patients: is there a case for a clinical trial?[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2017, 29(1): 26–33.