

Extent of Resection of Glioblastoma Revisited: Personalized Survival Modeling Facilitates More Accurate Survival Prediction and Supports a Maximum-Safe-Resection Approach to Surgery

Nicholas F. Marko, Robert J. Weil, Jason L. Schroeder, Frederick F. Lang, Dima Suki, and Raymond E. Sawaya

See accompanying editorial on page 727 and article on page 783

2014. 2. 10.

American Society of
Clinical Oncology

The University of Texas
MD Anderson Cancer
Center

デザイン: 観察研究

目的:

Glioblastomaの患者の個別化された生存モデリングの検討
→治療による生命予後を予測するツールとして、
個別生存に影響する要因をモデル化することの
有用性や、そのモデルの信頼性を検討した

患者: 1993.6.1-2011.10.20.にthe University of Texas MD
Anderson Cancer Centerでglioblastomaと

診断された933人

(除外: 分析時に生存していた165人, MRIデータ不十分だった47人)
→計721人が対象

方法: AFTモデリングを利用し、個々の生存に影響を与える要因を
モデル化し、このモデルを使用して患者の生存確率を構築した。

Characteristic	No. of Patients	%
Sex		
Male	430	59.6
Female	291	40.4
Age at diagnosis, years		
Mean	59.4	
SD	12.3	
Median	60.1	
Q1, Q3	51.6, 68.4	
Range	18.6-87.8	
KPS		
< 60	39	5.4
60	26	3.6
70	95	13.2
80	213	29.5
90	284	39.4
100	64	8.9
Median	80	
Q1, Q3	80, 90	
Symptoms at presentation		
Headache	302	41.9
Visual problems	154	21.4
Dizziness	47	6.5
Cranial neuropathy	31	4.3
Nausea or vomiting	101	14.0
Sensory symptoms	74	10.2
Speech problems	222	30.8
Seizure	185	25.7
Focal weakness	234	32.4
Memory deficits	183	25.4
Mental status changes	115	16.0
Confusion	85	11.8
Unsteady gait	98	13.6
Other	56	7.8
Tumor location		
Brain stem, basal ganglia, or thalamus	18	2.5
Cerebellar	9	1.2
Frontal	234	32.5
Occipital	31	4.3
Parietal	88	12.2
Temporal	242	33.6
Intraventricular/pineal/suprasellar	6	0.8
Multifocal	93	12.9
Tumor side		
Right	345	47.9
Left	353	49.0
Midline	7	1.0
Bilateral	16	2.2
Functional involvement		
Eloquent	302	41.9
Near eloquent	356	49.4
Noneloquent	63	8.7
Imaging characteristics		
Mass effect	513	71.2
T1 postgadolinium enhancement	721	100
Calcified	2	0.3
Hemorrhagic	77	10.7
Prior therapy		
Prior biopsy	174	24.1
Corticosteroids before surgery	405	56.2
Antiepileptics before surgery	440	61.0

(continued in next column)

Table 1. Patient Demographic Characteristics (N = 721) (continued)

Characteristic	No. of Patients	%
Postoperative adjuvant therapy		
Postoperative XRT, any regimen	468	65.0
Adjuvant chemotherapy	406	56.3
Any regimen	354	49.1
Regimen containing temozolomide	52	7.2
Regimen not containing temozolomide		
Volumetric data, mL		
Preoperative		
T1 hypointensity		
Mean	4.0	
SD	22.5	
T1 postgadolinium enhancement		
Mean	33.7	
SD	25.6	
T2/FLAIR hyperintensity		
Mean	59.2	
SD	61.5	
Total volume		
Mean	96.82	
SD	79.5	
Postoperative		
T1 hypointensity		
Mean	1.2	
SD	9.2	
T1 postgadolinium enhancement		
Mean	1.8	
SD	4.9	
T2/FLAIR hyperintensity		
Mean	24.9	
SD	30.8	
Total volume		
Mean	27.9	
SD	34.8	
Extent of resection, % by volume		
T1 hypointensity	85.1	
T1 postgadolinium enhancement	94.7*	
T2/FLAIR hyperintensity	60.0	
Total volume	76.1	

Abbreviations: EOR, extent of surgical resection; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; KPS, Karnofsky performance score; Q1, first quartile; Q3, third quartile; SD, standard deviation; XRT, cranial radiotherapy.

*More information on the distribution of the EOR variable is in the Data Supplement.

AFT生存モデルに含まれる共変量

Table 3. Survival Model

Characteristic	Coefficient	SE	P
Intercept	1.1754	0.7072	.0665
Adjuvant XRT (1 = yes)	0.3157	0.0635	< .001
Adjuvant temozolomide (1 = yes)	0.452	0.0756	< .001
Age, years	-0.0104	0.0024	< .001
ln(KPS)	0.8391	0.1545	< .001
Extent of resection of enhancement, % as decimal	1.1369	0.2569	< .001
Model χ^2	264.2		
P			< .001
R ²	0.307		

Table 2. Model Validation

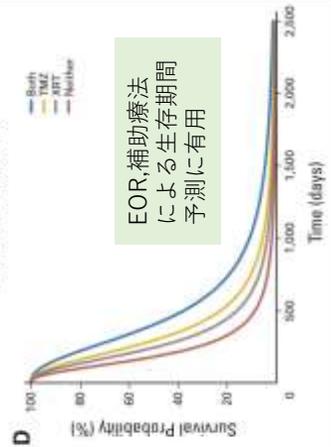
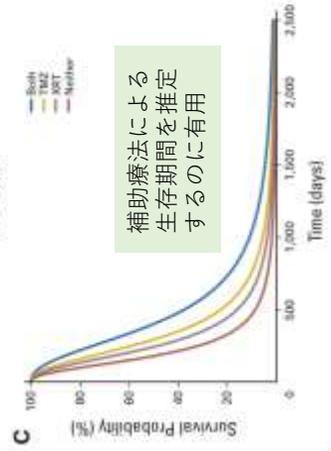
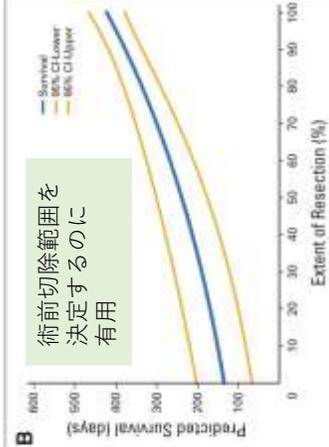
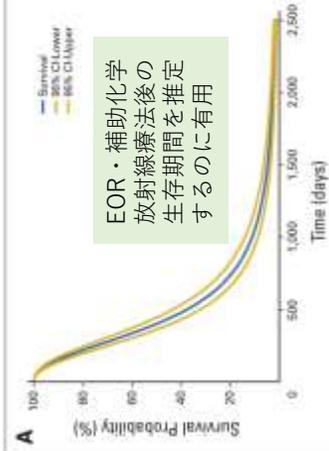
Characteristic	Model MD				Pseudoexternal Validation				True External Validation	
	Anderson AFT Model (median)	80% Training Set (median)	20% Test Set (median)	Full v Training (P)	Full v Test (P)	Training v Test (P)	Leave-One-Out Crossvalidation	Median	P	Cleveland Clinic Glioblastoma Data
Actual survival, months	11.57	11.16	13.00	.78	.38	.28		12.17		
Predicted survival, months	10.90	10.54	11.10	.57	.67	.93		14.60		
SE of prediction	0.82	0.79	0.77					0.47		
SE, %	7.30	0.22	0.23					3.53		
Difference (actual-predicted, net)	-0.02	-0.21	0.49	.96	.17	.18		-0.43	.79	
Difference (actual-predicted, absolute)	4.37	4.46	4.06	.69	.26	.16		4.42	.33	
R ²	0.31	0.30	0.30					0.31		
C index	0.69	0.69	0.69					0.69		

各モデルの有意差あり、個人の生存期間は予測可能であることが示されている

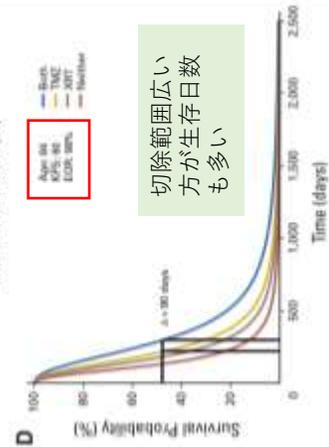
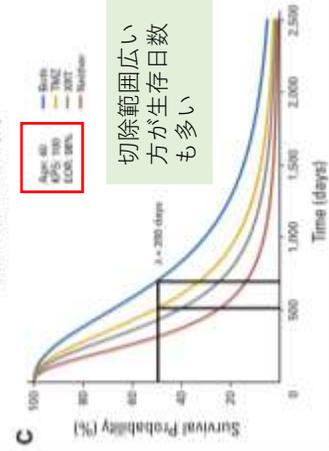
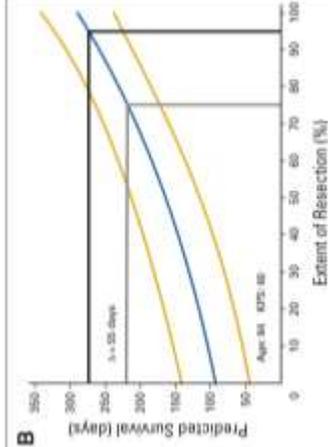
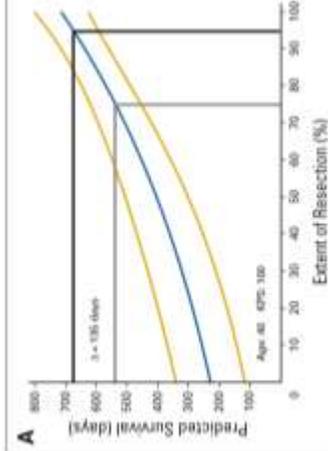
Comparison to Alternate Models

Characteristic	Model	EOR > 98%	EOR > 95%	EOR > 90%	EOR > 85%	EOR > 80%	Berger RPA Category	EOR > 98% With XRT and TMZ As Factors
Median absolute predictive error, months*	4.37	5.57	5.77	5.83	5.80	5.90	5.60	
Difference v model, %		21.5	24.2	25.1	24.7	25.9	21.9	
P v final model		<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	
R ²	0.307	0.054	0.040	0.027	0.023	0.014	0.067	0.278
Log-ratio test, χ^2	264.2	40.1	29.8	19.6	16.8	9.9	49.6	234.6
Degrees of freedom	5	1	1	1	1	1	4	3
P v final model		<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001

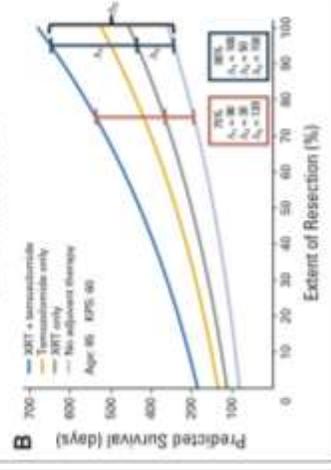
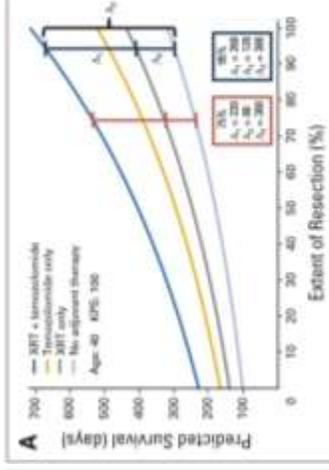
いずれも実際の生存期間・予測生存期間共に有意な差はなく、両テストセットは類似しているといえる



モデリングされた架空の患者(72歳 KPS:80)



モデリングされた若年者と高齢者における生命予後比較



モデリングされた若年者と高齢者におけるEORでの生命期間の比較

EOR拡大と共に生命予後は延長する

結果:

- 今回の解析で、信頼度の高い非線形多変数生存モデルが作成された。
- さらにこのモデルは、個別化された生存曲線を作成し、その治療が個人に与える影響を定量化する

考察:

- 治療方針を決定する要因の1つとして有用であると思われる
- ただいあくまでも指標であり、交絡因子の影響を受けるため、有用性に関しては検討が必要ではないか。
- RCTと比較するとバイアスの影響を受けやすいのもっと対策することによりよりいものができるのではないか。