

贝伐珠单抗联合替莫唑胺胶囊治疗复发胶质母细胞瘤

李庆岗, 刘锐, 张剑宁

[摘要] **目的** 研究抗血管生成靶向药贝伐珠单抗联合细胞毒性化疗药替莫唑胺胶囊治疗复发胶质母细胞瘤的临床疗效及安全性。**方法** 回顾分析海军总医院2014年6月—2015年12月收治的28例复发胶质母细胞瘤患者病例资料,术后均接受贝伐珠单抗联合替莫唑胺方案治疗,第1天至第5天口服替莫唑胺胶囊 $150\sim 200\text{ mg/m}^2$,28 d为1个周期;静脉滴注贝伐珠单抗 5 mg/kg ,滴注时间60~90 min,每14天1次,按照实体瘤治疗疗效评价标准评价近期客观疗效,治疗前、治疗后出现病情进展之前进行卡氏评分(Karnofsky performance scale, KPS)和生活质量(quality of life, QOL)评分,药物毒性评价标准采用世界卫生组织抗癌药物急性与亚急性毒性反应分度标准。**结果** 全部患者均完成至少2周期的化疗治疗,总共完成治疗周期134个,平均4.8个。28例患者中获完全缓解2例(7.14%),部分缓解9例(32.14%),病情稳定12例(42.86%),病情进展5例(17.86%),缓解率为39.28%。中位无进展生存期5.7个月(95%CI=3.8~6.7),中位总生存期7.2个月(95%CI=4.6~7.7)。治疗后KPS评分及QOL评分均较治疗前明显提高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。主要不良反应包括骨髓抑制19例(67.86%)和胃肠道反应12例(42.86%),多为I级(23.40%)和II级(14.72%),III级较少(2.30%),无IV级。**结论** 贝伐珠单抗联合替莫唑胺胶囊治疗复发胶质母细胞瘤临床疗效确切,不良反应可耐受,可作为优选的治疗方法。

[关键词] 复发胶质母细胞瘤;贝伐珠单抗;替莫唑胺胶囊;近期疗效;安全性

[中图分类号] R739.41

[文献标志码] B

[文章编号] 2095-3097(2018)03-0143-03

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2018.03.005

Bevacizumab in combination with temozolomide capsules for treatment of recurrent glioblastoma

LI Qinggang, LIU Rui, ZHANG Jianning

(Department of Neurosurgery, Navy General Hospital, Beijing 100048, China)

[Abstract] **Objective** To assess the efficacy and safety of the treatment using anti-angiogenic targeted drug bevacizumab combined with cytotoxic drug temozolomide (TMZ) capsules in patients with recurrent glioblastoma. **Methods** In this retrospective study, 28 cases of recurrent glioblastoma were enrolled based on the inclusion criteria from June 2014 to December 2015 in Navy General Hospital. All cases received standard treatment of bevacizumab combined with TMZ after surgery. TMZ was given at $150\text{ to }200\text{ mg/m}^2$ from day 1 to 5 every 4 weeks, and, bevacizumab was administered once every 14 days at 5 mg/kg through continuous intravenous infusion for 60 to 90 minutes. The short-term objective curative effects were evaluated based on response evaluation criteria in solid tumors. The Karnofsky performance scale (KPS) and quality of life (QOL) were scored before the treatment and before disease progressing post-treatment, respectively. Meantime, the toxicity of the treatment was assessed by using Common Toxicity Criteria of WHO. **Results** A total of 134 cycles and an average of 4.8 cycles of this chemotherapy treatment were administered. All patients were received at least 2 cycles. In these 28 cases, 2 cases (7.14%) were obtained complete remission, 9 cases (32.14%) were partial remission, 12 cases (42.86%) were stable disease, and 5 cases (17.86%) were progression disease. The total remission rate was 39.28%. The efficacy analysis showed a median progression-free survival was 5.7 months (95%CI=3.8~6.7). In terms of overall survival, the median overall survival was 7.2 months (95%CI=4.6~7.7). Improved KPS score and QOL score were observed after treatment, and this difference was significantly ($P<0.05$). Additionally, some adverse reactions also were observed: bone marrow suppression in 19 cases

[基金项目] 国家自然科学基金(81572899)

[作者单位] 100048 北京,中国人民解放军海军总医院神经外科(李庆岗,刘锐,张剑宁)

[通讯作者] 张剑宁, E-mail: jnzhang2005@163.com

(67.86%), gastrointestinal response in 12 cases (42.86%). The adverse reactions were classified with grade I (23.40%), grade II (14.72%), grade III (2.30%), and grade IV (0). **Conclusion** Bevacizumab combined with temozolomide capsules showed definite clinical curative efficacy in recurrent glioblastoma patients with some tolerable adverse reactions. This therapy appeared promising in the treatment of recurrent glioblastoma.

[**Key words**] Recurrent glioblastoma; Bevacizumab; Temozolomide capsules; Efficacy; Safety

胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)是恶性程度最高的胶质瘤,具有发病率最高、侵袭性最强的特点。替莫唑胺(temozolomide, TMZ)是最新一代的烷化剂, TMZ联合化疗是GBM的标准治疗新方案,但仍有部分患者复发^[1]。复发GBM生长速度更快、侵袭性更强、预后不良、手术无法彻底切除,也无理想的化疗方案,需要寻找新的治疗方法。血管异常增生是GBM的重要病理特征,抑制肿瘤血管异常生成能够阻断肿瘤快速生长,甚至直接杀灭肿瘤细胞^[2],因而抗肿瘤血管生成药物成为治疗恶性胶质瘤的有效方法之一,逐渐引起临床学者的广泛关注。本研究观察抗血管生成靶向药贝伐珠单抗联合细胞毒性化疗药 TMZ 胶囊治疗复发 GBM, 获得良好的效果,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾分析海军总医院 2014 年 6 月—2015 年 12 月收治的 28 例符合入组标准的复发 GBM 患者的病例资料,男性 18 例(64.29%),女性 10 例(35.71%),年龄 28~65(47.4±6.4)岁,病灶部位:颞叶 12 例(42.86%),额叶 10 例(35.71%),顶叶 5 例(17.86%),枕叶 1 例(3.57%)。

1.2 入选标准 ①均经过手术治疗,术后病理组织学证实为 GBM,术后均已行标准放化疗治疗,且经 MRI 检查证实肿瘤复发,瘤周水肿较重;②预计生存期≥3 个月;③符合化疗的指征和基本要求;④有 MRI 上的可测量病灶;⑤既往无脑栓塞和脑出血病史,无严重高血压病史,无严重术后并发症(包括颅内血肿、严重颅内感染等)。

1.3 治疗方法 所有患者术后均接受贝伐珠单抗联合 TMZ 方案治疗,第 1 天至第 5 天口服 TMZ 150~200 mg/m², 28 d 为 1 个周期,监测中性粒细胞计数、血小板数,根据监测结果调整下一周期的给药剂量,最低不得小于 100 mg/m²;静脉滴注贝伐珠单抗 5 mg/kg,根据患者耐受程度控制滴注时间 30~90 min,每 14 天 1 次。

1.4 观察指标 按照实体瘤治疗疗效评价标准评价近期客观疗效,分为完全缓解、部分缓解、病情稳定、病情进展,计算缓解率。治疗前、治疗后出现病

情进展之前进行卡氏评分(Karnofsky performance scale, KPS)和生活质量(quality of life, QOL)评分。药物毒性评价标准采用世界卫生组织抗癌药物急性与亚急性毒性反应分度标准。

1.5 随访 本研究通过主动随访与被动随访方式获取患者的生存信息。主动随访是通过电话等联系方式获取患者的生存信息,被动随访即通过医院内信息系统所记录的患者就诊资料获取其生存信息。同时研究起始日期定义为患者第 1 次贝伐珠单抗注射液治疗日期,存活患者观察截止日期为 2016 年 12 月 31 日,死亡患者截止日期即为患者死亡日期。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;根据 Kaplan-Meier 法计算生存率、中位生存期及 95% 的置信区间(confidence intervals, CI);以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

全部患者均完成至少 2 周期的化疗治疗,总共完成治疗周期 134 个,平均 4.8 个。28 例患者中获完全缓解(complete remission, CR) 2 例(7.14%),部分缓解(partial remission, PR) 9 例(32.14%),病情稳定(stable disease, SD) 12 例(42.86%),病情进展(progression disease, PD) 5 例(17.86%),缓解率为 39.28%。中位无进展生存期(progression-free survival, PFS) 5.7 个月(95% CI = 3.8~6.7),中位总生存期(overall survival, OS) 7.2 个月(95% CI = 4.6~7.7)。治疗后 KPS 评分及 QOL 评分均较治疗前明显提高,差异具有统计学意义(*P*<0.05),表 1。主要不良反应包括骨髓抑制 19 例(67.86%)和胃肠道反应 12 例(42.86%),其中 I 级(23.40%), II 级(14.72%), III 级(2.30%),无 IV 级,表 2。

表 1 治疗前至病情进展之间 KPS 评分及 QOL 评分比较

组别	<i>n</i>	QOL 评分	KPS 评分
治疗前	28	2.92 ± 0.63	54.4 ± 8.1
治疗后出现病情进展前	28	3.78 ± 0.48*	73.7 ± 9.8*

注:与治疗前比较,**P*<0.05

表2 不良反应发生情况

不良反应	不良反应分度					
	0	I	II	III	IV	
血液学	血红蛋白	18	8	2	0	0
	白细胞	13	10	5	0	0
	粒细胞	15	10	3	0	0
	血小板	18	5	5	0	0
胃肠道	恶心呕吐	8	8	8	7	0
	腹泻	10	8	8	2	0
	便秘	13	5	8	2	0
	肝损伤	10	8	8	2	0
肾、膀胱	蛋白尿	18	8	2	0	0
	血尿	18	5	5	0	0
	尿素氮/肌酐	15	8	5	0	0
循环系统	高血压	20	5	3	0	0
	心脏节律	20	5	3	0	0
	心功能	18	5	5	0	0
其他	发热	18	8	2	0	0
	皮肤	20	5	3	0	0
	周围神经	23	3	3	0	0
	神志	23	5	0	0	0
	脱发	15	8	5	0	0
	疼痛	23	5	0	0	0
不良反应比例	59.57%	23.40%	14.72%	2.30%	0.00%	

3 讨论

复发 GBM 临床治疗难度高,传统细胞毒药物的化疗效果不是非常理想,且单纯给予化学治疗易出现耐药,寻找一种更加有效的治疗方案成为临床工作中遇到的棘手问题。TMZ 是一种新型烷化剂,胶质瘤化疗的较好选择之一,获得国内外诸多临床研究证实,对恶性脑胶质瘤的总体有效率约为 45%^[3]。GBM 是一种高度血管化肿瘤,内皮细胞增殖所致的新生血管丰富程度与胶质瘤的生物侵袭性、恶性程度密切相关,肿瘤内的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)过度表达,且 GBM 恶性程度越高,VEGF 的表达随之增高^[4],因而,抑制肿瘤区新生血管内皮细胞生成成为肿瘤治疗的一个重要策略。贝伐珠单抗是一种重组人源化单克隆抗体,能够通过破坏肿瘤组织内的新生血管,抑制肿瘤血管快速增殖,从而降低肿瘤侵袭力,阻断肿瘤快速生长或杀灭肿瘤细胞^[5],半衰期约 20 d^[6]。Hofer 等^[7]研究表明,单药贝伐珠单抗能够延长复发高级别胶质瘤患者的中位生存期,10% 患者的 KPS 评分较干预前明显升高,同时贝伐珠单抗联合化疗药物能够提高化疗药物治疗效果,优于单一化疗药物的治疗效果。Chinot 等^[8]使用贝伐珠单抗联合 TMZ 治疗胶质瘤,结果表明,贝伐珠单抗增加了肿瘤对 TMZ 的药物治疗敏感性,提高了 TMZ 抗肿瘤作用。项威等^[9]研究显示贝伐珠单抗对放疗后血管源性脑水肿引起的颅内压增高有快速缓解作用。

本研究回顾了 28 例复发胶质母细胞瘤采用贝伐珠单抗联合替莫唑胺胶囊治疗,缓解率为

39.28%。中位无进展生存期 5.7 个月,中位总生存期 7.2 个月。不同患者治疗效果存在一定差异,原因可能是肿瘤不同部位、不同时期的生物学行为存在差异,手术切除程度差异也导致残余肿瘤对放疗的敏感度出现差异,不同的年龄、治疗前的 KPS 评分也是影响化疗效果差异的原因。治疗后 KPS 评分及 QOL 评分均较治疗前明显提高,表明贝伐珠单抗联合替莫唑胺胶囊治疗有效改善患者生存质量。

本研究中,贝伐珠单抗联合替莫唑胺胶囊治疗的主要不良反应包括骨髓抑制 19 例(67.86%)和胃肠道反应 12 例(42.86%),多为 I 级(23.40%)和 II 级(14.72%),III 级较少(2.30%),无 IV 级。贝伐珠单抗联合替莫唑胺治疗安全性良好,副作用可控,无不能耐受患者退出的研究病例,但仍有小部分患者会出现严重的不良反应^[10],且会出现耐药^[11],宜制定个体化治疗方案,降低严重不良反应发生率。

综上所述,贝伐珠单抗联合替莫唑胺胶囊治疗复发 GBM 临床疗效确切,不良反应可耐受,可作为优选的治疗方法。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] 周振兴, 宋军民, 陈姬华, 等. 贝伐珠单抗在肿瘤治疗中的应用研究进展[J]. *药学进展*, 2015, 39(7): 525-532.
- [3] Kobayashi H, Sawamura Y, Ishii N, et al. Temozolomide in the treatment of recurrent malignant glioma[J]. *No Shinkei Geka*, 2006, 34(12): 1241-1247.
- [4] 韩笑, 吴琼石, 杨薇. 脑胶质瘤中丝氨酸蛋白酶抑制剂、血管内皮生长因子表达及对血管生成的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(20): 5831-5832.
- [5] Van Meter ME, Kim ES. Bevacizumab: current updates in treatment[J]. *Curr Opin Oncol*, 2010, 22(6): 586-591.
- [6] 贾卡, 李进. 抗血管形成靶向药物的研究进展[J]. *癌症*, 2008, 27(4): 442-446.
- [7] Hofer S, Elandt K, Greil R, et al. Clinical outcome with bevacizumab in patients with recurrent high-grade glioma treated outside clinical trials[J]. *Acta Oncol*, 2011, 50(5): 630-635.
- [8] Chinot O, Soulier P, Frenay M. Chemotherapy and targeted treatments in glioblastomas[J]. *Neurochirurgie*, 2010, 56(6): 491-498.
- [9] 项威, 陈东, 胡继良, 等. 贝伐单抗联合化疗治疗复发高级别胶质瘤的疗效观察及安全性分析[J]. *临床神经外科杂志*, 2015, 12(4): 269-271.
- [10] Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(28): 4733-4740.
- [11] 蒋伟峰, 刘窗溪, 高方友. 白细胞介素-17 及其受体在脑胶质瘤中的表达研究进展[J]. *临床神经外科杂志*, 2014, 11(2): 156-158.

(收稿日期: 2016-11-12 本文编辑: 冯博)