

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.23.003
文章编号: 1005-8982 (2022) 23-0011-05

肿瘤化学治疗专题·论著

贝伐珠单抗与阿帕替尼分别联合替莫唑胺治疗 复发性高级别脑胶质瘤的近期及远期疗效分析*

全黎莉, 宋海斌, 宋丽良

[武汉市第一医院(武汉市中西医结合医院) 肿瘤科, 湖北 武汉 430022]

摘要: 目的 探究贝伐珠单抗与阿帕替尼分别联合替莫唑胺(TMZ)治疗复发性高级别脑胶质瘤的近期及远期疗效。**方法** 选取2018年3月—2020年3月武汉市第一医院107例复发性高级别脑胶质瘤患者作为研究对象,按照随机数字表法分为贝伐珠单抗组(53例)和阿帕替尼组(54例)。贝伐珠单抗组予以贝伐珠单抗联合TMZ治疗;阿帕替尼组予以阿帕替尼联合TMZ治疗。评估两组治疗3个周期后的临床疗效,比较两组血清VEGF、EGFR水平,分析给药期间两组的药物毒性反应,并随访记录两组总生存期(OS)和2年生存率。**结果** 阿帕替尼组治疗后客观缓解率和疾病控制率高于贝伐珠单抗组($P < 0.05$);贝伐珠单抗组治疗前后血清VEGF和EGFR的差值高于阿帕替尼组($P < 0.05$);贝伐珠单抗组治疗后血小板降低率高于阿帕替尼组($P < 0.05$);贝伐珠单抗组治疗后高血压发生率低于阿帕替尼组($P < 0.05$);截止随访时间,贝伐珠单抗组OS为13.5个月,2年生存率22.64%,阿帕替尼组OS为17个月,2年生存率44.44%,Kaplan-Meier生存曲线显示,阿帕替尼组生存率高于贝伐珠单抗组($P < 0.05$)。**结论** 相对于贝伐珠单抗联合TMZ治疗方案,阿帕替尼联合TMZ治疗复发性高级别脑胶质瘤疗效更为优越,且可延长患者生存期。

关键词: 脑胶质瘤;复发性;高级别;贝伐珠单抗;阿帕替尼;替莫唑胺;疗效;生存分析

中图分类号: R739.4

文献标识码: A

Short term and long-term efficacy of bevacizumab monoclonal antibody and apatinib combined with temozolomide in treatment of recurrent high-grade glioma*

Li-li Quan, Hai-bin Song, Li-liang Song

[Department of Oncology, Wuhan First Hospital (Wuhan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital), Wuhan, Hubei 430022, China]

Abstract: Objective To explore the short term and the long-term efficacy of Bevacizumab monoclonal antibody and Apatinib combined with temozolomide (TMZ) in treatment of recurrent high-grade glioma. **Methods** From March 2018 to March 2020, 107 patients with recurrent glioma cells treated in our hospital were randomly divided into Bevacizumab group and Apatinib group. Fifty-three patients in Bevacizumab group were treated with Bevacizumab combined with TMZ, and 54 patients in Apatinib group were treated with Apatinib combined with TMZ. The clinical efficacy of the two groups after three cycles of treatment was evaluated, the expression level of serum tumor markers was compared, the drug toxicity during administration was analyzed, and the median survival (OS) and 2-year survival rate of the two groups were recorded. **Results** After treatment, the objective remission rate and disease control rate in Apatinib group were higher than those in Bevacizumab group ($P < 0.05$). The difference of serum VEGF and EGF levels in Bevacizumab group was higher than that in Apatinib group ($P < 0.05$). The rate of

收稿日期: 2022-06-18

* 基金项目: 湖北省科技厅自然科学基金(No:2019CFB641)

thrombocytopenia in Bevacizumab group was higher than that in Apatinib group ($P < 0.05$). The incidence of hypertension in Bevacizumab group was lower than that in Apatinib group ($P < 0.05$). Up to the follow-up time, OS in Bevacizumab group was 13.5 months, and the 2-year survival rate was 22.64%. The OS of Apatinib group was 17 months, and the 2-year survival rate was 44.44%. The survival curve of Apatinib group was higher than that of Bevacizumab group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with Bevacizumab combined with TMZ, Apatinib combined with TMZ is more effective in the treatment of recurrent high-grade glioma, and can prolong the survival time of patients.

Keywords: glioma; recurrence; high level; bevacizumab; apatinib; temozolomide; curative effect; survival analysis

脑胶质瘤是一类颅内原发性恶性肿瘤,发病率和致死率均较高,严重危及患者的生命安全^[1-2]。目前临床针对原发性脑胶质瘤仍以外科手术切除作为首选方案,短期内可有效抑制肿瘤细胞增殖。但是,据相关数据统计,术后脑胶质瘤复发率可达90%左右,且其中80%均发生在原发病灶周围20 mm范围内。此外,由于多数脑胶质瘤均为低分化的高级别脑胶质瘤,侵袭能力较强,且相关研究报告术后复发性高级别脑胶质瘤患者的无干预中位生存率仅为6个月左右,预后极差^[3-4]。目前国内尚无针对复发性高级别脑胶质瘤的治疗方案。胡峻龙^[5]报道,加拿大治疗复发性或进行性多形性胶质母细胞瘤的建议推荐替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)应用于复发性脑胶质瘤治疗,其活化产物可顺利穿过血脑屏障直接作用于肿瘤病灶,疗效确切。陈劲松等^[6]研究发现, TMZ应用于复发性脑胶质瘤治疗虽可延长患者中位生存期至11.0~15.3个月,但尚无法达到临床预期。且徐鹏翔等^[7]的病理研究证实,脑胶质瘤细胞基因变异机制复杂,部分患者对 TMZ 可产生细胞耐药,不利于改善患者预后。贝伐珠单抗和阿帕替尼均为广谱抗肿瘤药,在联合 TMZ 应用于复发性胶质瘤治疗中均具有一定的临床疗效^[8-9]。目前国内针对贝伐珠单抗与阿帕替尼分别联合 TMZ 一线治疗复发性高级别脑胶质瘤的对比研究较少,其能否有效延长患者生存期尚待证实,基于此,本研究对107例复发性高级别脑胶质瘤患者予以两种治疗方案,并进行对比分析,为后续临床实践提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年3月—2020年3月武汉市第一医院收治的复发性脑胶质瘤患者107例作为研究对象,

按照随机数字表法分为贝伐珠单抗组和阿帕替尼组。贝伐珠单抗组(53例):年龄54~73岁,平均(63.15 ± 4.06)岁;女性28例,男性25例;单发病灶29例,多发病灶24例;病理分期Ⅲ期27例,Ⅳ期26例。阿帕替尼组(54例):年龄52~74岁,平均(62.49 ± 4.15)岁;女性26例,男性28例;单发病灶28例,多发病灶26例;病理分期Ⅲ期24例,Ⅳ期30例。纳入标准:①均符合《脑胶质瘤诊疗规范(2018年版)》^[10]的复发性高级别脑胶质瘤的临床诊断标准,并经影像学、病理学检查证实;②年龄>18岁;③预计生存期>3个月;④卡式(karnofsky performance status, KPS)功能状态评分>60分;⑤均为复发后首次接受治疗。排除标准:①合并其他部位恶性肿瘤;②肝肾衰竭;③肠穿孔、胆囊穿孔或内出血;④合并脑卒中、癫痫等严重脑部疾病;⑤自身免疫功能丧失;⑥全身严重感染;⑦合并急性活动性肺结核等呼吸系统疾病。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 贝伐珠单抗联合 TMZ 治疗 贝伐珠单抗组予以 TMZ(批准文号:H20183510,规格:0.1 g/瓶,江苏恒瑞医药股份有限公司)100 mg/m²静脉给药,1次/d,持续给药3周、停用1周为1个治疗周期。同时在每个治疗周期第1天、第15天联用贝伐珠单抗(批准文号:20170035,规格:400 mg/瓶,瑞士罗氏制药公司),10 mg/kg,1次/d。治疗3个周期后评估临床疗效,并维持给药至无法耐受或病情进展。

1.2.2 阿帕替尼联合 TMZ 治疗 阿帕替尼组的 TMZ 给药方案同贝伐珠单抗组,同时在每个治疗周期内口服阿帕替尼(批准文号:H20140103,规格:0.25 g×10片,江苏恒瑞医药股份有限公司)500 mg,1次/d。治疗3个周期后评估临床疗效,并维持给药

至无法耐受或病情进展。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效评估 采用实体瘤评价标准 1.1 (RECIST 1.1)^[11]评估患者给药 3 个周期后的临床疗效,包括部分缓解(partial response, PR)、完全缓解(complete response, CR)、疾病进展(progressive disease, PD)及疾病稳定(stable disease, SD),客观缓解率=(PR+CR)/总例数×100%,疾病控制率=(SD+PR+CR)/总例数×100%。

1.3.2 表达生长因子受体和血管内皮生长因子 于患者治疗前及治疗 3 个周期后分别采集患者外周空腹静脉血 4 mL,采用酶联免疫吸附试验检测表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平。EGFR 试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司,VEGF 试剂盒购自上海纪宁生物科技有限公司。

1.3.3 安全性 参考国立癌症研究所《不良反应事件通用术语标准》(CTCAE)^[12]评价分析药物不良反应。

1.3.4 生存分析 自患者首次给药后通过病情记录表或电话随访等方式开展 1 次/月的定期随访,每位患者均持续随访 2 年,末次随访截止时间为 2022 年 3 月 31 日,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,比较两组患者的总生存期(OS)及 2 年生存率。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;等级资料以等级表示,比较用秩和检验;绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,比较用 Log rank χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

两组治疗后客观缓解率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.866, P = 0.005$),阿帕替尼组高于贝伐珠单抗组。两组治疗后疾病控制率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2 = 3.507, P = 0.061$)。见表 1。

表 1 两组治疗效果比较 例(%)

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	客观缓解率	疾病控制率
贝伐珠单抗组	53	0(0.00)	19(35.85)	25(47.17)	9(16.98)	19(35.85)	44(83.02)
阿帕替尼组	54	0(0.00)	34(62.96)	17(31.48)	3(5.56)	34(62.96)	51(94.44)

2.2 两组血清 VEGF、EGFR 水平比较

两组治疗前后血清 VEGF、EGFR 差值比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),贝伐珠单抗组高于阿帕替尼组。见表 2。

2.3 两组药物不良反应发生率比较

两组治疗后蛋白尿和胃肠道反应发生率比较,经 Z 检验,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后血小板降低率和高血压发生率比较,经 Z 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),贝伐珠单抗组血小板降低

表 2 两组治疗前后血清 VEGF、EGFR 差值比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	VEGF	EGFR
贝伐珠单抗组	53	147.75 ± 19.83	77.73 ± 10.65
阿帕替尼组	54	116.14 ± 17.54	54.91 ± 12.57
t 值		8.738	10.123
P 值		0.001	0.001

率高于阿帕替尼组。贝伐珠单抗组高血压发生率低于阿帕替尼组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组不良反应发生率比较 例(%)

组别	<i>n</i>	蛋白尿			胃肠道反应		
		0 级	I、II 级	III、IV 级	0 级	I、II 级	III、IV 级
贝伐珠单抗组	53	24(45.28)	17(32.08)	12(22.64)	16(30.19)	24(45.28)	13(24.53)
阿帕替尼组	54	27(50.00)	19(35.19)	8(14.81)	11(20.37)	29(53.70)	14(25.93)
Z 值			1.078			1.425	
P 值			0.583			0.490	

续表 3

组别	血小板降低			高血压		
	0级	I、II级	III、IV级	0级	I、II级	III、IV级
贝伐珠单抗组	16(30.19)	16(30.19)	21(39.62)	39(73.58)	11(20.75)	3(5.66)
阿帕替尼组	22(40.74)	25(46.30)	7(12.96)	24(44.45)	18(33.33)	12(22.22)
Z 值		9.914			10.653	
P 值		0.007			0.005	

2.4 两组生存率比较

截至随访时间,贝伐珠单抗组失访 2 例,阿帕替尼组失访 2 例,总随访率 94.03%。贝伐珠单抗组 OS 为 13.5 个月,2 年生存率 22.64%;阿帕替尼组 OS 为 17 个月,2 年生存率 44.44%。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,经 Log rank χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=5.695, P=0.001$),阿帕替尼组生存率高于贝伐珠单抗组。见图 1。

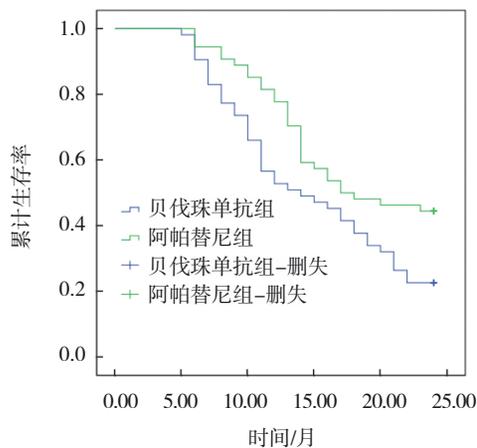


图 1 Kaplan-Meier 生存曲线图

3 讨论

复发性高级别脑胶质瘤是临床脑肿瘤较为常见的一类恶性病变,侵袭性强、病死率高且致病机制不明,患者预后不佳,成为困扰临床医生的重点难题^[13-14]。目前病理研究认为,脑胶质瘤病变多与基因突变、电离辐射、炎症感染等多种因素有关,但仍处于探索阶段^[15]。凭现阶段医疗技术水平尚无法实现治愈复发性高级别脑胶质瘤,因此有效延长患者 OS 成为改善患者预后的积极治疗方向。TMZ 是一类烷化剂类化疗药,在机体正常生理酸碱度水平下可迅速转化为细胞毒性产物 5-(13-甲基三嗪-1-基)咪唑-4-酰胺(MTIC),作用于 DNA 复制阶段,阻断 DNA 复制,发挥细胞毒性作用,且血脑屏障透过率

较高,常用于治疗颅内肿瘤^[16]。近些年研究报道^[17, 17],随着化疗周期的延长,复发性高级别脑胶质瘤细胞对 TMZ 的抵抗作用逐渐增强,疾病控制率仍有待提高。因此,寻求有效的联合治疗药物,进一步完善复发性高级别脑胶质瘤的临床治疗方案,成为近几年临床亟需突破的重点。

《脑胶质瘤诊疗规范(2018 年版)》^[10]指出,在高级别复发性脑胶质瘤治疗中强烈建议试用各类有效抗肿瘤治疗方案,均以有效延长患者 OS 为首要治疗目标。目前,中西方研究认为脑胶质瘤本质上属于血管瘤,而 VEGF 结合 VEGF 受体(VEGFR)途径在肿瘤血管内皮细胞增殖中具有推动作用,因此,联合免疫靶向治疗阻断肿瘤新生血管途径对抑制肿瘤细胞增殖、迁移具有不可替代的作用^[18]。贝伐珠单抗是一类重组免疫球蛋白 G1 单克隆抗体,可与 VEGFR2 竞争性结合 VEGF-A,阻断 VEGF/VEGFR 信号传导,从而降低肿瘤新生血管细胞增殖活性,发挥抗肿瘤作用^[19]。而阿帕替尼同样作为抗血管生成剂,在修剪和正常化肿瘤新生血管中作用较强,通过高度选择性竞争 VEGFR2 的 ATP 结合位点,阻断下游信号转导,抑制酪氨酸激酶的生成进而抑制肿瘤组织新血管的生成,最终达到治疗肿瘤的目的,且可增强 TMZ 在复发性脑胶质瘤治疗中的作用^[20]。本研究结果显示,阿帕替尼组治疗后客观缓解率高于贝伐珠单抗组,且 2 年生存率高于贝伐珠单抗组,血清 VEGF、EGFR 水平提高幅度均高于贝伐珠单抗组,表明阿帕替尼联合 TMZ 治疗复发性高级别脑胶质瘤,相对贝伐珠单抗和 TMZ 联合治疗方案,更有助于提升疾病缓解率,降低 VEGF、EGFR 水平,延长生存期。刘增进等^[21]研究后同样得出阿帕替尼联合 TMZ 可延长复发性脑胶质瘤无进展生存期。研究分析可能与阿帕替尼对促肿瘤新生血管生成因子的抑制作用及增加 TMZ 作用有关,但具体机制仍需后续病理研究进一步证实^[22-23]。

安全性方面, 抗肿瘤药物所致的药理毒性可直接影响患者治疗过程中的耐受性, 进而影响临床疗效, 因此在观察抗肿瘤药物临床疗效的同时应提高药物毒性检测, 完善整体治疗方案, 改善预后^[24-25]。本研究中贝伐珠单抗组血小板降低率高于阿帕替尼组, 高血压发生率低于阿帕替尼组, 表明阿帕替尼联合 TMZ 应用于复发性高级别脑胶质瘤治疗中虽提高了临床疗效, 降低了血小板降低的风险, 但高血压发病风险相对增加。因此临床在应用贝伐珠单抗或阿帕替尼时应完善血小板和高血压给药前预防、给药期间监测、给药后复查的治疗方案。笔者认为相对于血小板等血液学指标, 血压可控性更高, 临床可优先尝试阿帕替尼联合 TMZ 治疗方案。

综上所述, 阿帕替尼联合 TMZ 应用于复发性高级别脑胶质瘤治疗中, 相对于贝伐珠单抗联合 TMZ 治疗方案, 更有助于提高临床疗效, 延长患者 OS, 但存在血压升高风险。

参 考 文 献 :

- [1] 杨群英, 郭铮珍, 邓美玲, 等. 肿瘤电场治疗高级别脑胶质瘤的初步疗效和安全性分析[J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20(6): 564-570.
- [2] 田艳, 魏可欣, 张向宁. 脑脊液外泌体 miR-146a 与人脑胶质瘤术后复发的相关性[J]. 中国临床神经外科杂志, 2021, 26(4): 250-253.
- [3] 陕曼玉, 杨国强, 秦江波, 等. DSC-MRI 和 IVIM 在鉴别高级别脑胶质瘤术后复发和放射性脑损伤的初步研究[J]. 磁共振成像, 2020, 11(5): 326-331.
- [4] 白雪菲, 高阳, 牛广明, 等. mTI-ASL 技术在鉴别脑胶质瘤术后复发与放射性损伤中的应用价值[J]. 磁共振成像, 2020, 11(5): 332-335.
- [5] 胡峻龙. 替莫唑胺治疗脑胶质瘤的新进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2021, 26(8): 647-649.
- [6] 陈劲松, 林富, 朱双根, 等. 谷胱甘肽 S-转移酶 P-1 基因遗传变异对接受替莫唑胺联合放疗的脑胶质瘤患者预后的影响[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(10): 859-865.
- [7] 徐鹏翔, 李强, 许琼冠, 等. miRNA-210 在人脑胶质瘤中表达的临床意义及其生物学效应的探究[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(12): 1675-1678.
- [8] 徐娟, 王冬青, 于水, 等. 贝伐珠单抗治疗复发高级别脑胶质瘤的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(7): 640-643.
- [9] 张智显, 顾后, 俸新荣, 等. 适形调强放疗序贯替莫唑胺联合阿帕替尼治疗术后高级别脑胶质瘤的疗效[J]. 昆明医科大学学报, 2020, 41(5): 70-74.
- [10] 国家卫生健康委员会医政医管局. 脑胶质瘤诊疗规范(2018年版)[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(3): 217-239.
- [11] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [12] TROTTIA, COLEVAS A D, SETSER A, et al. CTCAE V3.0 development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 13(3): 176-181.
- [13] 朱一硕, 崔玉洁, 刘崎, 等. 脑胶质瘤患者术后早期复发危险因素分析及预测模型构建[J]. 国际肿瘤学杂志, 2022, 49(2): 79-83.
- [14] 梁博, 梁庭毓, 王芳, 等. microRNA-424 表达与脑胶质瘤级别、预后、化疗敏感性的关系及其机制[J]. 临床神经外科杂志, 2019, 16(6): 461-464.
- [15] 杨沛, 王宽宇, 张传宝, 等. 间变脑胶质瘤中异柠檬酸脱氢酶突变对患者术后替莫唑胺化疗及预后的影响: 285 例单中心回顾性研究[J]. 神经疾病与精神卫生, 2021, 21(5): 323-331.
- [16] 孙龙, 庄肃敬, 许鹏. LncRNA LY6E-DT 在人脑胶质瘤细胞替莫唑胺耐药中的作用及机制研究[J]. 中华内分泌外科杂志, 2021, 15(6): 632-636.
- [17] TANG J H, YANG L, CHEN J X, et al. Bortezomib inhibits growth and sensitizes glioma to temozolomide (TMZ) via down-regulating the FOXM1-survivin axis[J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1): 81.
- [18] 谢云鹏, 柳新, 刘兵, 等. TGF- β_1 、Smad7 及 VEGF 在脑胶质瘤中表达及与病理特征、预后的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(1): 38-42.
- [19] 李化龙, 强铭, 黄小琴, 等. 贝伐珠单抗联合替莫唑胺治疗恶性复发脑胶质瘤的疗效[J]. 安徽医学, 2020, 41(1): 66-68.
- [20] 张俊平. 阿帕替尼治疗胶质母细胞瘤 1 例[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(24): 1112-1113.
- [21] 刘增进, 孙红卫, 宋振宇, 等. 阿帕替尼联合替莫唑胺密集方案治疗复发恶性胶质瘤[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(11): 958-962.
- [22] 李田源, 海龙, 赵鹏飞, 等. 阿帕替尼对脑胶质瘤细胞放射敏感性的影响[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2021, 41(4): 253-258.
- [23] 周鹏程, 潘媛媛, 梁天嵩, 等. 阿帕替尼联合替莫唑胺剂量密度方案治疗术后放疗后复发恶性脑胶质瘤的近期疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2020, 41(3): 73-75.
- [24] 王飞, 李春红. 贝伐珠单抗联合替莫唑胺治疗复发恶性脑胶质瘤的临床效果及安全性[J]. 中国医药, 2018, 13(10): 1510-1513.
- [25] MOTOO N, HAYASHI Y, SHIMIZU A, et al. Safety and effectiveness of bevacizumab in Japanese patients with malignant glioma: a post-marketing surveillance study[J]. Jpn J Clin Oncol, 2019, 49(11): 1016-1023.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 全黎莉, 宋海斌, 宋丽良. 贝伐珠单抗与阿帕替尼分别联合替莫唑胺治疗复发性高级别脑胶质瘤的近期及远期疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(23): 11-15.

Cite this article as: QUAN L L, SONG H B, SONG L L. Short term and long-term efficacy of bevacizumab monoclonal antibody and apatinib combined with temozolomide in treatment of recurrent high-grade glioma[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(23): 11-15.