

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2025.01.009

盐酸安罗替尼联合贝伐珠单抗治疗 IDH 野生型胶质母细胞瘤的疗效

曲冰¹ 张慧¹ 郭洪刚¹ 赵艳芹¹ 司晓男¹ 王体¹ 颜玉¹ 张慧²
(¹泗水县人民医院神经外科, 济宁 273299; ²山东省肿瘤医院少见肿瘤科, 济南 250117)

摘要 目的 探讨安罗替尼联合贝伐珠单抗治疗 IDH 野生型胶质母细胞瘤 (IDH-wildtype glioblastoma) 的疗效。方法 回顾性收集 2019—2022 年山东省肿瘤医院 16 例经临床影像、组织病理、基因检测诊断确诊的 IDH 野生型胶质母细胞瘤并予以盐酸安罗替尼联合贝伐珠单抗注射液治疗的患者临床资料, 并对患者无进展生存期、总生存时间及不良反应等情况进行分析。结果 患者术后中位无进展生存期 (media progression free survival, mPFS) 为 13.29 个月, 中位总生存期 (media overall survival, mOS) 为 22.65 个月。在不良反应方面, 出现骨髓抑制 14 例 (87.5%)、口腔溃疡 1 例 (6.25%)、轻度肝功能异常 2 例 (12.5%)、胆红素升高 1 例 (6.25%)、高脂血症 4 例 (25%)、胃肠道反应 2 例 (12.5%)。各种不良反应事件中, 共发生 3—4 级不良反应 5 例 (31.25%)。结论 盐酸安罗替尼联合贝伐珠单抗注射液治疗 IDH 野生型胶质母细胞瘤对延长患者的生存期有一定疗效。

关键词 盐酸安罗替尼; 贝伐珠单抗; 联合治疗; IDH 野生型胶质母细胞瘤

中图分类号: R739.41 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2025)02-048-04

Analysis of the efficacy of anlotinib hydrochloride combined with bevacizumab in the treatment of glioblastoma

QU Bing¹, ZHANG Hui¹, GUO Honggang¹, ZHAO Yanqin¹, SI Xiaonan¹, WANG Ti¹, YAN Yu¹, ZHANG Hui²
(¹Neurosurgery Department, Sishui County People's Hospital, Jining 273299, China;
²Rare Oncology Department, Shandong Cancer Hospital, Jinan 250117, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of anlotinib hydrochloride combined with bevacizumab in the treatment of IDH wild-type glioblastoma. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of 16 patients with IDH wild-type glioblastoma diagnosed by clinical imaging, histopathology, and genetic testing at Shandong Cancer Hospital from 2019 to 2022. These patients were treated with anlotinib hydrochloride combined with bevacizumab injection. The overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and adverse reactions of the patients were statistically analyzed. **Results** The median progression-free survival (mPFS) was 13.29 months, and the median overall survival (mOS) was 22.65 months. The main adverse reactions included bone marrow suppression (14 cases, 87.5%), oral ulcer (1 case, 6.25%), mild liver dysfunction (2 cases, 12.5%), elevated bilirubin (1 case, 6.25%), hyperlipidemia (4 cases, 25%), and gastrointestinal reactions (2 cases, 12.5%). Grade 3-4 adverse reactions occurred in 5 patients (31.25%). **Conclusion** Anlotinib hydrochloride combined with bevacizumab injection can significantly prolong the survival period in patients with IDH wild-type glioblastoma.

Keywords: Anlotinib hydrochloride; Bevacizumab; Combination therapy; IDH wild-type glioblastoma

IDH 野生型胶质母细胞瘤作为原发的恶性中枢神经系统肿瘤中发病率最高的肿瘤之一, 占有胶质瘤的 77.5% 以上, 且近些年来发病率呈增长的趋势。2021 年, WHO 中枢神经系统肿瘤新分型中, 该类型肿瘤因为侵袭性强、临床预后极差, 成为

人类最致命的恶性肿瘤之一, 是神经外科关注的热点。该病生长速度快, 70%~80% 患者病程在 3~6 个月, 病程超过一年者仅 10% 左右。目前, 国际标准的治疗方案仍是最大程度地安全切除^[1-2], 但由于大多数恶性胶质瘤呈浸润性生长, 即使在显微镜

下,也无法划清肿瘤组织与正常组织的分界,因此单靠手术无法根治^[3]。尽管患者术后一般都辅以放、化疗,但因为放射剂量限制及放疗抗拒,其临床效果普遍欠佳。对于化疗,尽管术后放疗联合替莫唑胺给药辅助化疗作为近 40 年来脑胶质瘤治疗的最大进步,但其整体治疗效果仍不理想。此外,电场治疗可延长胶质母细胞癌患者生存时间 6~8 个月,但目前治疗费用昂贵,并且也无法阻止胶质母细胞癌复发。IDH 野生型胶质母细胞瘤规范化治疗后的中位生存期仅 14.2 个月^[4],临床迫切需要新的有效手段治疗胶质母细胞癌,为患者减轻病痛并提高生存期^[5]。本研究进一步探讨盐酸安罗替尼联合贝伐珠单抗注射液治疗 IDH 野生型胶质母细胞癌患者的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2019—2022 年山东省肿瘤医院经临床影像、组织病理、基因检测确诊的 16 例成人(≥18 岁)IDH 野生型胶质母细胞瘤并予以盐酸安罗替尼联合贝伐珠单抗注射液治疗患者的临床资料。其中:男性 5 例,女性 11 例;年龄 40~76 岁(平均年龄 55.6 岁)。术后首次诊断胶质母细胞瘤并治疗 8 例,复发后胶质母细胞瘤并治疗 8 例。纳入标准:1)影像学评价肿瘤完整切除,术后标本证实为 IDH 野生型胶质母细胞瘤;2)一般状况评分 KPS 评分>60 分;3)生存时间 3 个月以上;4)年龄 18~80 岁;5)骨髓造血功能正常,白细胞计数 $\geq 4 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $\geq 2.0 \times 10^9/L$,血红蛋白计数 $\geq 90g/L$,血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$;6)肝肾功能、心电图、心脏超声等检查结果均能满足临床用药要求,无盐酸安罗替尼服用及贝伐珠单抗注射液输注的禁忌证,无严重内科疾病;7)其他部位或器官的转移对患者的生命为造成直接急性的威胁(脑肿瘤除外);8)在治疗前均签署靶向药物治疗同意书。排除标准:1)正在同时接受研究性药物,或在接受首剂之前 30d 内曾接受过研究性药物;接受其他疾病的手术(例如拔牙);2)入组研究前有严重未控制的内科疾病或急性感染者或 6 个月内的近期消化性溃疡病史(内窥镜检查证实的胃溃疡、十二指肠溃疡或食管溃疡);3)手术时置入了 Gliadel[®] 植入剂;合并第二种原发性恶性肿瘤;4)伴出血的凝血障碍史或复发性血栓栓塞事件史;

5)临床上明显的心脏功能不全(NYHA III、IV 级)或在过去 6 个月内具有心肌梗死史;或未控制的高血压等;6)受试者已怀孕(筛选时血清 β -人绒毛膜促性腺激素[b-HCG]测试呈阳性),或正处于哺乳期,或计划在研究期间或完成研究后 6 个月内怀孕/使其伴侣怀孕,或受试者不同意使用合格的避孕方法,如激素避孕措施、子宫帽、避孕套或绝育手术,以避免在研究期间以及接受最后一剂研究治疗后至少 6 个月内怀孕;7)当前的酒精依赖或药物滥用;已知对研究治疗过敏;8)缺乏法律行为能力或法律行为能力有限;9)存在任何可能影响研究方案和随访安排的依从的心理、家庭、社会或地理状况。本研究已通过单位伦理委员会审批(SDTHEC2020001012)。

1.2 用药方法

患者术后 1 月开始放化疗,采取放疗照射总剂量为 54~60Gy,1.8~2.0Gy/次,分割 30~33 次,每日 1 次;在放疗期间同步用标准方案(STUPP)方案化疗,替莫唑胺 75mg/m²/d 连续口服 42d,间隔 4 周,进入辅助化疗阶段,睡前口服 200mg/m²/d, d1~5,每 28d 重复,共 6 周期。

放疗结束后给予盐酸安罗替尼胶囊(正大天晴药业集团股份有限公司【批准文号】10mg 国药准字 H20180003)、贝伐珠单抗(齐鲁制药集团有限公司,产品批号:202110149KEA)治疗。盐酸安罗替尼胶囊 10mg/d,1 次/d,晨起空腹口服或随餐口服;连服 2 周,停药 1 周,3 周为 1 个周期,用药期间如出现漏服,确认距下次用药时间短于 12h,则不再补服,直到疾病进展(progressive disease, PD)或不能耐受不良反应而停药。据不良反应程度,如果出现 ≥ 3 级不良反应,需要暂时停药,对症处理至不良反应 < 3 级,剂量调整至 8mg 再开始治疗,每日一次,连服 2 周,停药 1 周。如 8mg 剂量仍无法耐受,则永久停药。贝伐珠单抗为 5mg/kg,每 3 周给药一次。

1.3 近期疗效及不良反应评价

患者 2 个周期治疗后进行影像学评估,此后每 2 个周期进行 1 次影像学评估,在怀疑疾病进展(如症状恶化)进行计划外的影像学检查。

不良反应评价:包括生命体征、体格检查、血常规、尿常规、血生化、大便常规、凝血功能、心电图检查,第一周期的第 7、14 天,每周期末 1 次。并根据美国国立癌症研究所常见药物不良反应评价标

准(NCI CTCAE)4.0 版评估患者不良反应并进行分级。

1.4 随访

采用住院病历、门诊复查、电话、微信等方法进行随访,随访至患者 PD、死亡或失访,随访截至 2022 年 5 月 1 日。中位无进展生存(media progression free survival, mPFS)定义为新诊断患者从术后新诊断日期至 PD 或任何原因导致死亡或未次随访的时间及进展、复发患者进展、复发日期至再次 PD 或任何原因导致死亡或未次随访的时间;总生存期(overall survival, OS)定义为术后确诊为 IDH 野生型胶质母细胞瘤日期至死亡或未次随访的时间。

2 结果

2.1 近期疗效

患者均完成至少 1 个周期治疗,均能够进行疗效评价。16 例患者 mPFS 时间为 13.29 个月, mOS 时间为 22.65 个月。

2.2 不良反应

骨髓抑制 14 例(87.5%)、口腔溃疡 1 例(6.25%)、轻度肝功能异常 2 例(12.5%)、胆红素升高 1 例(6.25%)、高脂血症 4 例(25%)、胃肠道反应 2 例(12.5%),各种不良反应事件中,共发生 3~4 级不良反应 5 例(31.25%),不良反应经对症处理后均未影响治疗。

3 讨论

IDH 野生型胶质母细胞癌是成人最常见的原发脑肿瘤,治疗困难,预后差^[6],被认为是原发性颅内肿瘤中最具侵袭性的一种,存在高度的异质性和复杂性。目前采用术后 1 月替莫唑胺同步放疗,后再行替莫唑胺辅助化疗 6 个周期的 STUPP 方案治疗新诊断的术后胶质母细胞癌,可将患者的 2 年和 5 年总生存率分别提高至 26.5% 和 9.8%^[7-8]。尽管近年来以手术治疗为主、术后辅以放疗和化疗的规范化治疗能一定程度延长患者的生存时间,但胶质母细胞癌患者难以避免肿瘤复发及进展死亡。文献报道,复发胶质母细胞癌经二线治疗后的 6 个月无进展生存率(6m-PFS)仅为 9%~21%,而客观缓解率(ORR)仅为 6%^[9]。因此,寻求和探索新的治疗方法改善疗效十分必要。对于 IDH 野生型胶质母细胞癌,在标准的 STUPP 方案一线治疗失败

后,如何选择正确的治疗方法仍然比较困难。根据美国国家综合癌症网络(NCCN)肿瘤临床实践指南的推荐(大多基于 II 期和回顾性临床试验的证据),替莫唑胺单药、伊立替康(CPT-11)单药或联合贝伐单抗、贝伐单抗单用或联合化疗(联合 CPT-11、BCNU 或 VM-26 其中之一)等均可作为挽救治疗的选择,但疗效有限,方案孰优孰劣目前并无定论。其中第一代烷化剂亚硝基脲类药物、PCV 方案作为既往的一线化疗已广泛应用于脑胶质瘤临床化疗数十年,接受过此类药物辅助化疗的患者常会产生耐药性。以铂类为基础的联合方案消化道和肾毒性较大,需引起重视。伊立替康单用疗效有限,联合其它药物可能会提高疗效,但在选择细胞毒化疗方案时必须谨慎。

盐酸安罗替尼能够有效抑制肿瘤新生血管生成,阻断血管新生和肿瘤生长相关的 4 个关键酪氨酸激酶受体的磷酸化,从而抑制 VEGFR/PDGFR/KIT/FGFR 等信号转导通路发挥抗血管生成作用。安罗替尼全面、强效抑制抗血管生成通路相关靶点且靶区集中,并可抑制肿瘤细胞增殖及迁移。此外安罗替尼可重塑肿瘤微环境,联合增效。并且体内实验发现安罗替尼对胶质瘤有放疗增敏作用, Caveolin-1 表达下降调控 MAPP 磷酸化通路改变可能是其作用机制之一^[10],进一步改善了传统术后放疗的疗效。贝伐单抗另一种常用的治疗方案,是一种重组人源化免疫球蛋白 G1(IgG1)单克隆抗体,可结合 VEGF-A 抑制其与 VEGF 受体-2(VEGFR-2)结合,继而抑制 VEGF 的生物学作用,包括影响血管的渗透性、增生以及内皮细胞迁移与存活,达到抑制肿瘤血管生成、生长以及转移的效果。贝伐单抗注射液可使肿瘤血管正常化,改善血管通透性,增加肿瘤组织有效药物浓度,发挥其抗肿瘤作用。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)基于两项 II 期非随机对照临床试验结果^[11-12]批准贝伐单抗用于复发胶质母细胞癌,之后其被用作胶质母细胞癌的挽救性疗法广泛用于临床。尽管现有的 III 期随机对照临床试验(AVAglio, RTOG0825, EORTC26101)^[13-15]未能显示贝伐单抗能改善新诊断或复发的胶质母细胞癌患者的 OS,但对无进展生存时间有改善,且显示出更稳定的健康相关生活质量评分和认知功能,同时可以减少患者对糖皮质激素及脱水药物的需求。因此,盐酸安罗替尼联合贝伐单抗治疗,可

以达到更好的疗效。但迄今为止,来自中国人群的数据还比较少。

4 结论

本研究中所有患者的 mPFS 时间为 13.29 个月, mOS 时间为 22.65 个月,且不良反应发生率亦低于其他临床研究报道,加之该研究中观察到的不良反应特征无明显特异性,3~4 级不良反应的发生治疗后病情稳定,即本研究提示盐酸安罗替尼联合贝伐珠单抗注射液能改善 IDH 野生型胶质母细胞瘤患者的生存期和生命质量,是一种较为理想的治疗方案,并且不良反应可控,但本研究样本量偏小,盐酸安罗替尼联合贝伐珠单抗注射液远期疗效和安全性还需要大样本临床试验进一步验证。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Lin GL, Wilson KM, Ceribelli M, et al. Therapeutic strategies for diffuse midline glioma from high-throughput combination drug screening[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(519): eaaw0064. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw0064.
- [2] Bush NA, Chang SM, Berger MS. Current and future strategies for treatment of glioma[J]. *Neurosurg Rev*, 2017, 40(1): 1-14. DOI: 10.1007/s10143-016-0709-8.
- [3] Barthel FP, Johnson KC, Varn FS, et al. Longitudinal molecular trajectories of diffuse glioma in adults[J]. *Nature*, 2019, 576(7785): 112-120. DOI: 10.1038/s41586-019-1775-1.
- [4] Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA, et al. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 110-119. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30675-2.
- [5] Tirosch I, Suvà ML. Tackling the many facets of glioblastoma heterogeneity[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(3): 303-304. DOI: 10.1016/j.stem.2020.02.005.
- [6] Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009[J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14 Suppl 5(Suppl 5): v1-49. DOI: 10.1093/neuonc/nos218.
- [7] 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: 987-996.
- [8] Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(5): 459-466.
- [9] Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(8): 2572-2578. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.8.2572.
- [10] 吴广银, 赵瑞莹, 李良, 等. 安罗替尼对胶质瘤放疗的增敏作用及其机制[J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(3): 468-471. DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20200713-01235.
- [11] Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(4): 1253-1259. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2309.
- [12] Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(32): 4945-4952. DOI: 10.1200/JCO.22.02772.
- [13] Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(8): 709-722. DOI: 10.1056/NEJMoa1308345.
- [14] Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(8): 699-708.
- [15] Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1954-1963. DOI: 10.1056/NEJMoa1707358.

(收稿日期 2023-12-25)

(本文编辑:甘慧敏)