

贝伐珠单抗联合替莫唑胺用于复发性高级别 脑胶质瘤的有效性及其安全性分析

杨东艳^{1,2)}, 林 华³⁾, 张宇箫¹⁾, 赵昆颖¹⁾, 向丽蓉¹⁾, 杨淑达¹⁾, 胡炜彦¹⁾

(1)昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理学重点实验室, 云南 昆明 650500;

2)昆明医科大学第三附属医院药学部, 云南 昆明 650100;

3)昆明医科大学生物医学工程研究院, 云南 昆明 650500)

[摘要] **目的** 探讨贝伐珠单抗(bevacizumab, BEV)单用及贝伐珠单抗联合替莫唑胺(temozolomide, TMZ)治疗复发性高级别脑胶质瘤(high-grade glioma, HGG)的近期疗效、安全性及影响复发性高级别脑胶质瘤患者总生存期(overall survival, OS)的预后因素。**方法** 按照脑胶质瘤治疗效果评估(response assessment in neuro oncology, RANO)标准, 以客观有效率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)为指标, 回顾性分析云南省肿瘤医院 2020 年 8 月至 2023 年 7 月 31 例复发性 HGG 患者的临床病历资料, 分为对照组(BEV)和治疗组(BEV+TMZ), 评价 2 组近期疗效。采用 Cox 单因素和多因素分析方法分析组别(对照组与治疗组)、性别、年龄、疾病分级、入院评分、组织病理型分类等对 31 例复发性 HGG 患者 OS 的影响; 通过 χ^2 检验比较 2 组不良反应(adverse reactions, ADR), 评价安全性。**结果** 治疗组 ORR = 63.16%, 对照组 ORR = 16.67%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 6.419$, $P = 0.011$); 治疗组 DCR = 89.47%, 对照组 DCR = 75.00%, DCR 比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.320$, $P = 0.571$)。对照组中位生存期(mOS)为 7 个月(95%CI: 3.605 ~ 10.395), 治疗组中位生存期(mOS)为 14 个月(95%CI: 3.853 ~ 24.147), 2 组 mOS 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.829$, $P = 0.363$)。31 例复发性 HGG 患者 Cox 单因素分析入院评分和组织病理型分类差异有统计学意义($P < 0.05$), 多因素分析组织病理型分类差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组治疗后 ADR 比较, 恶心呕吐、乏力及腹泻, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 血小板及白细胞降低率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 2 组出现的 ADR 对症处理后均得到了缓解。**结论** 治疗组治疗复发性 HGG 近期疗效优于对照组, 2 组治疗复发性 HGG 后的 ADR 可耐受, 安全性良好。组织病理型分类可能是影响 31 例复发性 HGG 患者 OS 的预后因素。

[关键词] 高级别脑胶质瘤; 贝伐珠单抗; 替莫唑胺

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X(2024)04 - 0067 - 07

Efficacy and Safety of Bevacizumab Combined with Temozolomide for Recurrent High-Grade Glioma

YANG Dongyan^{1,2)}, LIN Hua³⁾, ZHANG Yuxiao¹⁾, ZHAO Kunying¹⁾,

XIANG Lirong¹⁾, YANG Shuda¹⁾, HU Weiyan¹⁾

(1) School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural

Products, Kunming Yunnan 650500; 2) Dept. of Pharmacy, The 3rd Affiliated Hospital of

Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650100; 3) Biomedical Engineering Research

Institute of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] **Objective** To explore the short-term efficacy, safety, and prognostic factors affecting the

[收稿日期] 2023 - 12 - 26

[基金项目] 云南省科技厅人才与平台计划基金资助项目(202105AC160078); 云南省教育厅科学研究基金资助项目(2021J0227)

[作者简介] 杨东艳(1987~), 女, 云南晋宁人, 在读硕士研究生, 主要从事医院药学相关工作。

[通信作者] 胡炜彦, E-mail: huweiyan2004@163.com; 杨淑达, E-mail: yangshuda@kmmu.edu.cn

overall survival (OS) of patients with recurrent high-grade glioma (HGG) treated with bevacizumab (BEV) alone and bevacizumab in combination with temozolomide (TMZ). **Methods** According to the response assessment in neurooncology (RANO) criteria for the treatment of gliomas, objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) were used as indicators to retrospectively analyze the clinical medical records of 31 patients with recurrent HGG at Yunnan Cancer Hospital from August 2020 to July 2023. The patients were divided into a control group (BEV) and a treatment group (BEV+TMZ), and the recent efficacy of the two groups was evaluated. Cox univariate and multivariate analysis methods were used to analyze the impact of group (control group vs. treatment group), gender, age, disease grading, admission score, histopathological classification, etc., on the overall survival (OS) of 31 patients with recurrent HGG. Adverse reactions (ADR) between the two groups were compared using a chi-square test to evaluate the safety. **Results** The ORR of the treatment group was 63.16%, and the ORR of the control group was 16.67%. The difference was statistically significant ($\chi^2 = 6.419, P = 0.011$). The DCR of the treatment group was 89.47%, and the DCR of the control group was 75.00%. There was no significant difference in DCR ($\chi^2 = 0.320, P = 0.571$). The median survival time (mOS) in the control group was 7 months (95%CI: 3.605 ~ 10.395), and the median survival time (mOS) in the treatment group was 14 months (95%CI: 3.853 ~ 24.147). There was no significant difference in mOS between the two groups ($\chi^2 = 0.829, P = 0.363$). There were significant differences in Cox univariate analysis admission score and histopathological classification among 31 patients with recurrent HGG ($P < 0.05$), and statistically significant differences in histopathological classification by multivariate analysis ($P < 0.05$). There was no significant difference in nausea, vomiting, fatigue and diarrhea between the two groups after treatment ($P > 0.05$). There were statistically significant differences in the reduction rates of platelets and white blood cells ($P < 0.05$), after symptomatic treatment, both groups of ADRs were alleviated. **Conclusion** The short-term curative effect of the treatment group was better than that of the control group in the treatment of recurrent HGG, the ADRs after recurrent HGG treatment in 2 groups were tolerable and safe, and the histopathological classification may be a prognostic factor affecting the OS of 31 patients with recurrent HGG.

[**Key words**] High-grade glioma; Bevacizumab; Temozolomide

根据世界卫生组织(world health organization, WHO)分级标准,脑胶质瘤分为1至4级,3、4级为高级别脑胶质瘤(high-grade glioma, HGG),HGG是脑癌中最常见的类型,占有中枢神经系统(central nervous system, CNS)恶性原发肿瘤的一半以上^[1]。根据2021年WHO第五版中枢神经系统肿瘤分类^[2],成人弥漫性胶质瘤被归入胶质瘤的范畴,并分为3种亚型:(1)星形细胞瘤(astrocytoma, ACM),IDH突变型;(2)少突胶质瘤(oligodendroglioma, ODG),IDH突变伴1p/19q联合缺失型;(3)胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM),IDH野生型^[3]。其中,GBM的预后最差,5a生存率仅6%,这与肿瘤的分子特征有关^[4]。HGG呈浸润性生长,恶性程度高,尽管在传统方法的基础上增加新的治疗方法,如再切除、再照射和化疗,HGG复发率高达100%。复发性HGG的治疗迄今为止没有标准化治疗方案^[5]。脑胶质瘤是1种高度血管化的实体瘤,血管生成有助于实体瘤生长、生存和转移,抗血管生成治疗成为一种很有前景的靶向抗肿瘤治疗策略^[6]。BEV是1种

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)人源化单克隆抗体,能够抑制肿瘤血管生成、生长以及转移。虽然在复发性胶质母细胞瘤(recurrent glioblastoma, rGBM)患者中的研究均未证实总生存期(overall survival, OS)可得到改善,但作为单一药物显示出增加的无进展生存期(progression free-survival, PFS),在目前尚无有效治疗手段的情况下,美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)基于PFS的改善批准BEV用于治疗rGBM^[7]。在本研究中,笔者将BEV联合TMZ治疗包括GBM在内的复发性HGG的病例进行回顾性分析,以明确BEV单独使用及BEV联合TMZ使用在复发性HGG患者治疗中的有效性及安全性,以期为常规临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集云南省肿瘤医院2020年8月至2023年

7月收治的接受 BEV 治疗的复发性 HGG 患者病历资料共 31 例, 根据治疗方案, 对照组为: 单用 BEV 共 12 名患者, 其中男性 7 例, 女性 5 例, 患者年龄 29 ~ 68 岁。身体一般状况评分 (karnofsky performance status, KPS) 评分 80 ~ 100。组织病理型分类: GBM 2 例, ACM 6 例, ODG 4 例。治疗组为: BEV+TMZ 19 例, 男性 12 例, 女性 7 例, 患者年龄 19 ~ 64 岁。KPS 评分 70 ~ 100。组织病理型分类: GBM 7 例, ACM 3 例, ODG 9 例。(1) 纳入标准: 首次复发、手术后经组织病理学诊断疾病分级为 3、4 级脑胶质瘤、复发后生存期 ≥ 3 个月、18 岁 \leq 年龄 ≤ 70 岁、KPS ≥ 60 、经电子计算机断层扫描 (computed tomography, CT)、核磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI) 等影像学检查有可评价病灶, 生命体征平稳; (2) 排除标准: 初次诊断脑胶质瘤、既往恶性肿瘤史、多病灶恶性肿瘤、转移病灶、既往 BEV 化疗史、出血倾向、血栓、高血压 (药物控制不佳) 患者、严重心肺及肾功能异常。本研究已通过昆明医科大学第三附属医院 (云南省肿瘤医院) 伦理委员会批准 (LSKYLX2023-125)。

1.2 治疗方法

(1) 对照组: BEV (Avastin, 上海罗氏制药): 10 mg/kg, 每 2 周 1 次, 当患者在接受治疗的过程中出现肿瘤进展或无法耐受的 ADR 时停止药物治疗。用 0.9% 的氯化钠溶液稀释 BEV, 稀释后终浓度在 1.4 ~ 16.5 mg/mL 之间。(2) 治疗组: BEV+TMZ (蒂清, 江苏天士力帝益药业), TMZ 行 5/28 方案, 口服 (PO), 150 mg/($m^2 \cdot d$), d1 ~ 5, 停药

23 d, 每 28 d 为 1 个周期。在口服 TMZ 的 d1, d15 联合使用 BEV, BEV 的用药方法与对照组相同。在患者完成药物治疗 3 个周期后对 2 组治疗的效果进行评价。

1.3 评价标准

根据 CT、MRI T1W1 增强扫描图像、T2/FLAIR 图像等影像学检查结果, 按照脑胶质瘤治疗效果评估 RANO 标准^[8] 评为: 完全缓解 (complete remission, CR)、部分缓解 (partial remission, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD) 和疾病进展 (progressive disease, PD)。ORR 以 (CR+PR)/ n 计算, DCR 以 (CR+PR+SD)/ n 计算。

1.4 统计学处理

采用 SPSS27.0 版软件进行数据处理, 计量资料服从正态分布使用独立样本 t 检, 以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 不服从正态分布使用 Mann-Whitney U 检验, 用 $M(Q1, Q3)$ 表示, 计数资料组间用 χ^2 检验, 其中期望计数小于 5 使用连续校正卡方检验, 生存分析用 Kaplan-Meier 法并行 Log-rank 检验, 多因素分析采用 Cox 回归模型, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床资料比较

通过对 2 组患者入院时年龄、性别、组织病理型分类、疾病分级以及入院评分等临床资料分析, 2 组患者入院时的临床资料差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组患者入院时临床资料分析 [$n(\%)$]

Tab. 1 Clinical data analysis of patients between the two groups at admission [$n(\%)$]

临床资料		对照组	治疗组	$T/Z/\chi^2$	P
年龄(岁)		46.25 \pm 13.13	43.37 \pm 15.123	0.543	0.591
性别	男	7(58.3)	12(63.2)	0.072	0.788
	女	5(41.7)	7(36.8)		
组织病理型分类	胶质母细胞瘤	2(16.7)	7(36.8)	4.033	0.203
	少突胶质瘤	4(33.3)	9(47.4)		
	星形细胞瘤	6(50.0)	3(15.8)		
疾病分级	3	9(75.0)	12(63.2)	0.086	0.77
	4	3(25.0)	7(36.8)		
入院评分		90(82.5, 90)	90(80, 90)	-0.279	0.78

表 2 2 组患者经过药物治疗后的近期疗效比较 [n(%)]

Tab. 2 Comparison of short-term efficacy after drug treatment between the two groups [n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组	12	0(0.00)	2(16.67)	7(58.33)	3(25.00)	2(16.67)	9(75.00)
治疗组	19	0(0.00)	12(63.16)	5(26.32)	2(10.53)	12(63.16)	17(89.47)
χ^2		-	-	-	-	6.419	0.320
P		-	-	-	-	0.011*	0.571

对照组: BEV 单用治疗; 治疗组: BEV 联合 TMZ 治疗。“-” 为无数据; * $P < 0.05$ 。

2.2 近期疗效

将 2 组复发性 HGG 患者用药治疗后的 ORR 和 DCR 进行比较, 治疗组 ORR = 63.16%, 对照组 ORR = 16.67%, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.419$, $P = 0.011$); 治疗组 DCR = 89.47%, 对照组 DCR = 75.00%, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.320$, $P = 0.571$), 见表 2。

2.3 生存分析

截至随访时间 2023 年 11 月, 对照组数据删失 3 例, 治疗组数据删失 5 例, 总随访率 100%。对照组 mOS 为 7 个月 (95%CI: 3.605 ~ 10.395); 治疗组 mOS 为 14 个月 (95%CI: 3.853 ~ 24.147), 绘制 Kaplan-Meier 生存分析函数图, 经 Log-rank χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.829$, $P = 0.363$), 见图 1。

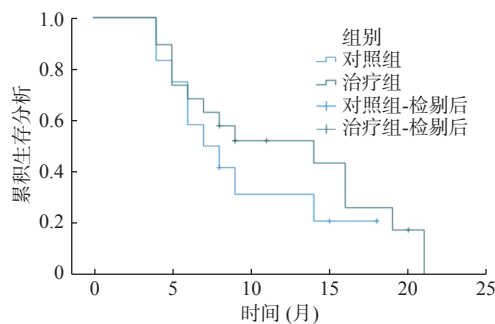


图 1 患者生存曲线

Fig. 1 Survival curve

2.4 预后分析

经 Cox 回归单因素分析显示: 组别(对照组和治疗组)、性别、年龄、疾病分级对 31 例复发性 HGG 患者 OS 无影响(均 $P > 0.05$); 入院评分、组织病理型分类对 31 例复发性 HGG 患者 OS 有影响(均 $P < 0.05$), 见表 3。随后笔者将入院评分及组织病理型分类纳入 Cox 回归多因素分析, 结果显示, 组织病理型分类(组织病理型分类 1: GBM、ACM; 组织病理型分类 2: ODG)是影响 31 例复发

表 3 影响 31 例复发性高级别脑胶质瘤 OS 的单因素分析

Tab. 3 Single factor analysis of OS affecting 31 cases of recurrent high-grade brain glioma

项目	HR	95%CI	P
组别	1.467	0.612 ~ 3.515	0.390
性别	0.931	0.373 ~ 2.329	0.879
年龄	1.018	0.987 ~ 1.050	2.252
疾病分级	1.950	0.807 ~ 4.712	0.138
入院评分	0.008	0.866 ~ 0.979	0.008*
组织病理型分类			0.001*
组织病理型分类 1	9.615	2.765 ~ 33.431	
组织病理型分类 2	1.828	0.587 ~ 5.696	

组织病理型分类 1: GBM、ACM; 组织病理型分类 2: ODG。* $P < 0.05$ 。

性 HGG 患者 OS 的预后因素, 见表 4。

2.5 不良反应

经 BEV 或 BEV+TMZ 药物治疗后, 患者出现了恶心呕吐、乏力、腹泻、血小板降低和白细胞的降低的 ADR, 经 χ^2 检验, 两组患者出现恶心呕吐、腹泻及乏力的 ADR 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5; 血小板降低及白细胞降低差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 6。

3 讨论

复发后的脑胶质瘤虽无标准化治疗方案, 但根据中国 2022 年版脑胶质瘤诊疗指南^[9]推荐, BEV 单药或联合细胞毒药物化疗均可用于治疗复发性 HGG。在本次研究中, 2 组患者经过 BEV 单用及联合 TMZ 药物治疗后, ORR 比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.419$, $P = 0.011$), 而且治疗组 ORR 明显高于对照组, 由此可见患者接受 BEV 联合细

表4 影响31例复发性高级别脑胶质瘤OS的多因素分析

Tab. 4 Multifactorial analysis of OS affecting 31 cases of recurrent high-grade glioma

项目	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
入院评分	-0.033	0.037	0.968	0.900 ~ 1.040	0.368
组织病理型分类					0.019*
组织病理型分类1	-1.318	0.735	0.268	0.063 ~ 1.129	0.070
组织病理型分类2	-2.002	0.713	0.135	0.033 ~ 0.546	0.050

组织病理型分类1: GBM、ACM; 组织病理型分类2: ODG。* $P < 0.05$ 。

表5 2组患者接受药物治疗后发生的ADR比较 [n(%)]

Tab. 5 Comparison of ADR after drug treatment between the two groups [n(%)]

组别	<i>n</i>	恶心、呕吐	乏力	腹泻
对照组	12	6(50.00)	2(16.67)	1(8.33)
治疗组	19	7(36.84)	5(26.32)	2(10.53)
χ^2	-	0.523	0.034	0.00
<i>P</i>	-	0.470	0.853	1.000

对照组: BEV单用治疗; 治疗组: BEV联合TMZ治疗。
“-”为无数据。

表6 2组接受治疗后血小板及白细胞降低比较 [n(%)]

Tab. 6 Comparison of platelet and white blood cell decreases between two groups after treatment [n(%)]

组别	<i>n</i>	血小板降低	白细胞降低
对照组	12	3(25.00)	1(8.33)
治疗组	19	13(68.42)	11(57.89)
χ^2	-	5.552	5.669
<i>P</i>	-	0.018*	0.017*

对照组: BEV单用治疗; 治疗组: BEV联合TMZ治疗。
“-”为无数据。* $P < 0.05$ 。

胞毒药物 TMZ 化疗近期疗效优于单独使用 BEV。对照组 mOS 为 7 个月 (95%CI: 3.605 ~ 10.395); 治疗组 mOS 为 14 个月 (95%CI: 3.853 ~ 24.147), 治疗组 mOS 高于对照组, 但经 Log-rank χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.829$, $P = 0.363$), 此结果与国内外报道文献相当。1 项纳入 11 个符合条件的 RCTs (3743 名参与者, 高确定性证据) 的综述^[10], 在增加抗血管生成治疗的情况下 (HR : 0.95; 95%CI: 0.88 ~ 1.020; $P = 0.16$), 并没有显示出 OS 的改善。然而, 来自 10 项研究 (3595 名

参与者, 高确定性证据) 的合并分析显示, 随着抗血管生成治疗的加入 (HR : 0.73; 95%CI: 0.68 ~ 0.79; $P < 0.00001$), PFS 得到改善。在 1 项关于复发性高级别胶质瘤药物治疗的有效性和安全性的系统评价和网络荟萃分析研究中, 通过对 BEV 联合不同的细胞毒性药物的有效性及安全性评估, 结果表明 BEV 联合洛莫司汀 (90 mg/m²) 可改善复发性高等级胶质瘤患者的存活率^[11]。研究表明, 在复发性 GBM 中, 虽缺乏证据表明抗血管生成治疗比化疗具有生存优势, 但抗血管生成治疗与化疗相结合时, 与单独使用相同的化疗相比, 总体生存率会略有提高。BEV 作为抗血管生成的代表药, 已被广泛用于治疗复发性 HGG, 但 BEV 的最佳治疗剂量却存在一定的争议。1 项荟萃分析^[12] 共纳入 4 个队列研究, 包括 552 例 [减量 BEV 组 (2.5 mg/kg): 257 例, 标准剂量 BEV 组 (5 mg/kg): 295 例] 患者, 研究结果并未发现 2 组之间 OS (HR : 0.77; 95%CI: 0.53 ~ 1.10; $P = 0.0151$) 和 PFS (HR : 0.66, 95%CI: 0.37 ~ 1.20; $P = 0.175$) 有显著性差异。表明减低剂量 (2.5 mg/kg) BEV 方案在复发性 HGG 中获得了与标准剂量 (5 mg/kg) BEV 相似的 OS 和 PFS。此结果对患者来说更具经济性。但在 BEV (Avastin) 说明书中对于成人 rGBM 的推荐剂量为 10 mg/kg, 比上述研究剂量更高。因此对于 BEV 的最佳给药剂量仍需要进一步的前瞻性随机试验来证实确定。

目前, 抗血管生成类药物已在临床上应用多年, 但其治疗效果仍存在争议, 抗血管生成治疗会进一步增加化疗药物耐药性的产生^[13]。1 项靶向 VEGF 信号通路的血管生成抑制剂在小鼠癌症模型的研究中, 虽然有明显的抗肿瘤效果, 然而, 在临床前和临床环境中, 却仅 PFS 获益^[14]。而在另外 1 个靶向 VEGF 通路的血管生成抑制剂在胰腺神经内分泌癌和胶质母细胞瘤的小鼠模型中的报道中, 除抗肿瘤效果外, 还同时引起肿瘤适应

和进展到更严重的恶性阶段,使肿瘤细胞具有更高的侵袭性,在某些情况下还增加了淋巴结和远处转移^[15]。造成这一现象的原因可能是促血管生长因子的过度表达和释放,使得肿瘤组织血管呈现出一种结构和功能异常的状态^[13],在切断肿瘤营养通道的同时,也减少了向癌细胞递送细胞毒性药物的机会,从而造成耐药,因此过度阻断 VEGF 反而会促进肿瘤转移^[16]。基于此, Jain^[16] 提出了肿瘤血管正常化理论,在抗血管生成治疗的同时诱导血管正常化,不仅可以逆转由过度抑制血管生成造成的肿瘤内部结构和功能异常的新生血管,改善肿瘤微环境的组织间隙高压、低氧和酸中毒,还可以通过血管正常化提高放化疗及免疫治疗的疗效^[17]。复发性脑胶质瘤的治疗难度非常大,有效的治疗方案也在积极的探索中,虽然取得了 PFS 获益的成果,但是对于患者而言, OS 的延长以及生活质量的提高才是迫切需要解决的问题^[18]。

除治疗效果外,患者在治疗过程中的 ADR 也是应该重点关注的内容,ADR 直接影响患者的生活质量,在本次研究中出现了乏力、胃肠道反应及骨髓抑制的 ADR,2 组治疗后 ADR 比较,恶心呕吐、乏力及腹泻,差异无统计学意义($P > 0.05$);血小板及白细胞降低率比较,治疗组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。此结果与文献报道基本一致。崔润等^[19]通过对中山大学肿瘤防治中心 2011 年 12 月至 2020 年 7 月接受 BEV 治疗的 81 例 rGBM 患者的临床资料分析,结果显示 BEV 联合化疗组的骨髓抑制、胃肠道反应和肝功能损害发生率高于单用 BEV 组^[19]。与崔润等^[19]研究结果不同的是,本研究中 2 组的恶心呕吐、乏力及腹泻并无显著性差异,而治疗组血小板及白细胞降低率高于对照组,针对治疗组出现的骨髓抑制的 ADR,根据患者血液学检查的具体情况,通过制定个体化方案,使用人粒细胞刺激因子、白介素-11 等药物改善患者的骨髓抑制,并未出现严重的骨髓抑制而导致治疗终止。治疗组白细胞及血小板降低率高于对照组可能与 TMZ 的骨髓毒性有关^[20],并受 TMZ 治疗剂量及治疗时间的影响,有研究显示随着 TMZ 剂量的递增,骨髓抑制的发生率急剧增加^[21]。在笔者的研究中虽然在治疗过程中出现了不同类型的 ADR,但并未出现胃肠道穿孔、出血及血栓栓塞等严重的 ADR 以及与治疗相关的死亡,而笔者目前得出的结论都是基于比较少的病例数量,在未来的研究中可通过

多中心合作及增加研究时间等方式来增加病例数量,从而进行更加全面的评估。

综上所述,在没有标准化治疗方案的情况下, BEV 联合 TMZ 可作为治疗复发性 HGG 的选择。

[参考文献]

- [1] Miller K D, Ostrom Q T, Kruchko C, et al. Brain and other central nervous system tumor statistics[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(5): 381–406.
- [2] Louis D N, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary[J]. *Neuro-Oncology*, 2021, 23(8): 1231–1251.
- [3] Gritsch S, Batchelor T T, Gonzalez Castro L N. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 world health organization classification of tumors of the central nervous system[J]. *Cancer*, 2022, 128(1): 47–58.
- [4] Ostrom Q T, Cioffi G, Waite K, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2014–2018[J]. *Neuro-Oncology*, 2021, 23(12 Suppl 2): iii1–iii105.
- [5] Sahebjam S, Forsyth P A, Tran N D, et al. Hypofractionated stereotactic re-irradiation with pembrolizumab and bevacizumab in patients with recurrent high-grade gliomas: Results from a phase I study[J]. *Neuro-Oncology*, 2021, 23(4): 677–686.
- [6] Gimbrone M A, Leapman S B, Cotran R S, et al. Tumor dormancy in vivo by prevention of neovascularization[J]. *Journal Experimental Medicine*, 1972, 136(2): 261–276.
- [7] Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 377(20): 1954–1963.
- [8] Wen P Y, Macdonald D R, Reardon D A, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group[J]. *Journal Clinical Oncology*, 2010, 28(11): 1963–1972.
- [9] 张伟, 王政. 中国抗癌协会脑胶质瘤整合诊治指南(精简版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(16): 811–818.
- [10] Ameratunga M, Pavlakis N, Wheeler H, et al. Anti-an-

- giogenic therapy for high-grade glioma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 11(11): CD008218.
- [11] Xu Y A, Guan H J, Yu K F, et al. Efficacy and safety of pharmacotherapy for recurrent high-grade glioma: A systematic review and network meta-analysis.[J]. *Fronts in Pharmacology*, 2023, 14: 1191480.
- [12] Chen Y L, Guo L B, Li X Z, et al. Reduced-dose bevacizumab vs. standard-dose bevacizumab in recurrent high-grade glioma: Which one is better? A meta-analysis[J]. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2020, 198: 106239.
- [13] 汪思亮, 盛晓波, 韦忠红, 等. 肿瘤血管正常化与肿瘤治疗[J]. *肿瘤*, 2013, 33(07): 653-657.
- [14] Bergers G, Hanahan D, Modes of resistance to anti-angiogenic therapy [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2008, 8(8): 592-603.
- [15] Pàez-Ribes M, Allen E, Hudock J, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(3): 220-231.
- [16] Jain R K. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: A new paradigm for combination therapy[J]. *Nature Medicine*, 2001, 7(9): 987-989.
- [17] 张静, 张文超, 钱子君, 等. 血管正常化提高肿瘤治疗疗效[J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(2): 188-192.
- [18] Macdonald D R, Temozolomide for recurrent high-grade glioma [J]. *Seminars in Oncology*, 2001, 28(Suppl 13): 3-12.
- [19] 崔润, 郭琤琤, 郭颖, 等. 贝伐珠单抗治疗复发胶质母细胞瘤疗效和预后分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(21): 1088-1093.
- [20] Armstrong T S, Cao Y, Scheurer M E, et al. Risk analysis of severe myelotoxicity with temozolomide: The effects of clinical and genetic factors[J]. *Neuro Oncology*, 2009, 11(6): 825-32.
- [21] Saran F, Chinot O L, Henriksson R, et al. Bevacizumab, temozolomide, and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma: Comprehensive safety results during and after first-line therapy[J]. *Neuro Oncology*, 2016, 18(7): 991-1001.

版权声明

本刊已许可中国学术期刊(光盘版)电子杂志社在中国知网及其系列数据库产品中以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播本刊全文, 作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意编辑部上述声明。

《昆明医科大学学报》编辑部