

· 论 著 ·

# 贝伐珠单抗联合化疗治疗胶质母细胞瘤的 meta 分析

吴 蛟 易 勇 赵卓琳 周良学 周世军

**【摘要】目的** 系统评价贝伐珠单抗联合化疗治疗胶质母细胞瘤的疗效和安全性。**方法** 计算机检索 Pubmed、Cochrane Central、EMbase、中国知网、中国生物医学文献数据库、维普数据库、万方等数据库等,检索日期为从建库至 2019 年 5 月。收集贝伐珠单抗联合化疗治疗胶质母细胞瘤的临床随机对照试验,试验组以贝伐珠单抗联合化疗为干预措施,对照组以单独化疗或单用贝伐珠单抗为干预措施。采用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。**结果** 纳入 8 项随机临床试验,共 2 586 例,其中试验组 1334 例,对照组 1252 例。meta 分析结果显示:试验组无进展生存期和 6 个月无进展生存期较对照组均明显延长( $P<0.05$ );试验组客观反应率和严重不良反应率较对照组均明显增高( $P<0.05$ );两组总体生存期无明显差异( $P>0.05$ )。**结论** 贝伐珠单抗联合化疗可以显著提高胶质母细胞瘤的无进展生存期和客观反应率,但不能延长总生存期。此外,联合疗法可导致更多不良反应。

**【关键词】** 胶质母细胞瘤;贝伐单抗;化疗;meta 分析

**【文章编号】** 1009-153X(2020)02-0082-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41

## Efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy for glioblastoma: a meta-analysis

WU Jiao<sup>1</sup>, YI Yong<sup>2</sup>, ZHAO Zhuo-lin<sup>2</sup>, ZHOU Liang-xue<sup>1</sup>, ZHOU Shi-jun<sup>2</sup>. 1. Department of Neurosurgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610065, China; 2. Department of Neurosurgery, The Second People's Hospital of Yibin, Yibin 644000, China

**【Abstract】Objective** To evaluate the efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy for glioblastoma. **Methods** The databases of Pubmed, Cochrane Central, EMbase, CNKI, CBM, Weipu and Wanfang were searched for randomized controlled clinical trials of bevacizumab combined with chemotherapy for glioblastoma. The test group was treated with bevacizumab combined with chemotherapy as the intervention. The control group was treated with chemotherapy alone or bevacizumab alone. The meta analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** Eight randomized clinical trials were included, with a total of 2 586 patients, including 1 334 patients in the test group and 1 252 in the control group. The meta-analysis results showed that the progression-free survival and 6-month progression-free survival in the test group were significantly longer than those in the control group ( $P<0.05$ ); the objective response rate and serious adverse reaction rate in the test group were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ); there was no significant difference in overall survival between both groups ( $P>0.05$ ). **Conclusions** Bevacizumab combined with chemotherapy can significantly improve the progression-free survival and objective response rate of glioblastoma, but it cannot extend the overall survival. In addition, combination therapies can cause more adverse reactions.

**【Key words】** Glioblastoma; Bevacizumab; Chemotherapy; Meta analysis

胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)是一种恶性程度很高的中枢神经系统肿瘤<sup>[1]</sup>。贝伐珠单抗作为以血管内皮细胞生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)为靶点的单克隆抗体,是美国食品药品监督管理局批准的第一种靶向肿瘤血管生成的药物,自 2009 年开始应用于 GBM 的治疗<sup>[2]</sup>。然而,其单独用于治疗 GBM 的疗效不佳,目前,多与其他疗法联合应用,如放疗、化疗等,但其疗效及不良反应依然众说纷纭<sup>[3]</sup>。本文采用 meta 分析的方法评

价贝伐珠单抗联合化疗方案治疗 GBM 的疗效。

## 1 资料与方法

1.1 文献检索 以 Glioblastoma, Bevacizumab, Chemotherapy 等为英文主题词/关键词检索 Pubmed、Cochrane Central、EMbase;以胶质母细胞瘤、贝伐珠单抗、化疗等为中文主题词/关键词检索中国知网、中国生物医学文献数据库、维普、万方等中文数据库,辅以手工检索相关文献的参考文献,检索日期为从建库至 2019 年 5 月所有文献。

1.2 纳入标准和排除标准 临床随机对照试验,研究对象均确诊为 GBM,试验组以贝伐珠单抗联合化疗为干预措施,对照组以单独化疗或单用贝伐珠单抗为干预措施。排除非中文或英文的其他语言、无法提供准确的统计学数据、中文非科技核心期刊收录、

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.02.007

基金项目:重大新药创制国家科技重大项目(2019ZX09301147)

作者单位:610065 成都,四川大学华西医院神经外科(吴 蛟、周良学);644000 四川,宜宾市第二人民医院神经外科(易 勇、赵卓琳、周世军)

通讯作者:周良学, E-mail:zhouxlxl@163.com

研究对象每组例数小于 30 例的研究

1.3 资料提取及质量评价 阅读筛选文献和数据提取由 2 位研究者独立完成,存在分歧的文献通过讨论后决定其是否纳入。文献质量按 Cochrane 手册 5.1.0 的方法学质量进行评价。

1.4 统计学方法 采用 RevMan 5.3 软件进行数据处理;计量资料采用均数差(mean difference, MD)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI);计数资料采用比值比(odd ratio, OR)及其 95% CI 表示;纳入研究间的异质性采用  $\chi^2$  检验,  $P \leq 0.1$ 、 $I^2 \geq 50\%$  时选择随机效应模型,  $P > 0.1$ 、 $I^2 < 50\%$  时则选择固定效应模型;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果 初检文献共 1 550 篇,阅读标题和摘要剔除 1 496 篇,剔除重复文献 8 篇、非随机对照试验 35 篇、不符合评价指标 3 篇,最终纳入符合标准的文献 8 篇<sup>[4-11]</sup>,共计 2 586 例,其中试验组 1 334 例,对照组 1 252 例。纳入文献的基本特征见表 1。

2.2 meta 分析结果

2.2.1 无进展生存期 8 项研究<sup>[4-11]</sup>均报道贝伐珠单抗联合化疗对 GBM 病人无进展生存期的影响,共计 2 586 例,试验组 1 334 例,对照组 1 252 例;meta 分析结果显示试验组无进展生存期显著长于对照组(MD=2.83;95% CI 1.46~4.20;  $P < 0.0001$ )。

2.2.2 总体生存期 7 项研究<sup>[4-9, 11]</sup>报道贝伐珠单抗联合化疗对 GBM 病人总体生存期的影响,共计 1 845 例,其中试验组 980 例,对照组 865 例;meta 分析结果显示,试验组与对照组总体生存期无统计学差异(MD=-0.17;95% CI -1.50~1.15;  $P = 0.80$ )。

2.2.3 客观反应率 4 项研究<sup>[4, 7, 8, 11]</sup>报道贝伐珠单抗联

合化疗对 GBM 病人客观反应率的影响,共 874 例,其中试验组 482 例,对照组 392 例;meta 分析结果显示试验组客观反应率显著高于对照组(OR=2.67;95% CI 1.90~3.76;  $P < 0.00001$ )。

2.2.4 6 个月无进展生存期 4 项研究<sup>[4, 5, 7, 9]</sup>报道贝伐珠单抗联合化疗对 GBM 病人 6 个月无进展生存率的影响,共 654 例,其中试验组 320 例,对照组 334 例;meta 分析结果显示试验组 6 个月无进展生存期较对照组明显延长(MD=0.25, 95% CI 0.14~0.37;  $P = 0.04$ )。

2.2.5 严重不良反应率 7 项研究报道贝伐珠单抗联合化疗对 GBM 病人造成 3 级及以上严重不良反应,其中 6 项报道<sup>[4, 6-9, 11]</sup>的数据可供 meta 分析使用,共 1 665 例,其中试验组 910 例,对照组 755 例;meta 分析结果显示试验组严重不良反应率明显高于对照组(OR=2.11;95% CI 1.22~3.65;  $P = 0.008$ )。

3 讨论

本文 meta 分析结果显示,与单药治疗相比,贝伐珠单抗联合化疗可以显著改善 GBM 病人无进展生存期、6 个月无进展生存期,但对总体生存期无明显影响;此外,联合方案的客观反应率更高,但 3 级以上不良反应也更频繁。既往有两篇关于贝伐珠单抗联合替莫唑胺和放疗治疗 GBM 的 meta 分析,与本文结果一致<sup>[12, 13]</sup>。

联合疗法改善 GBM 病人无进展生存期而对总体生存期并无显著影响,可能原因:首先,GBM 是一种生长中的肿瘤,贝伐珠单抗预防新生血管的形成可能会导致增生性缺氧,阻碍营养吸收,然而缺氧可能通过多种方式刺激肿瘤进展,如促进血管生成、侵袭肿瘤细胞、抵抗凋亡等;其次,临床前研究证实,使

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	病例数(T/C)	干预措施		测量指标	随机方法	分配隐藏	盲法	基线相似性	退出/失访	意向性分析
		试验组	对照组							
Friedman <sup>[4]</sup>	82/85	BV + IRI	BV	①②③④⑤⑥	分层随机	未提及	单盲	相似	无	未提及
Lai <sup>[5]</sup>	70/110	BV + TMZ	TMZ	①③④⑥	未提及	未提及	未提及	相似	有	是
Gilbert <sup>[6]</sup>	312/309	BV + TMZ	TMZ	③④⑥	区组随机	未提及	双盲	相似	未提及	未提及
Taal <sup>[7]</sup>	52/96	BV + LOM	BV/LOM	①②③④⑥	计算机	未提及	未提及	相似	无	是
Field <sup>[8]</sup>	60/62	BV + CP	BV	②③④⑥	分层随机	未提及	无	相似	有	是
Herrlinger <sup>[9]</sup>	116/54	BV + IRI	TMZ	①③④⑥	计算机	未提及	无	相似	有	是
Wick <sup>[10]</sup>	354/387	BV + TMZ	TMZ	④	分层随机	未提及	双盲	相似	未提及	未提及
Wick <sup>[11]</sup>	288/149	BV + LOM	LOM	②③④⑥	计算机	未提及	未提及	相似	未提及	是

注:BV, 贝伐珠单抗;IRI, 伊立替康;TMZ, 替莫唑胺;LOM, 洛莫司汀;CP, 卡铂;T/C, 试验组/对照组;①6 个月无进展生存率;②客观反应率;③总体生存期;④无进展生存期;⑤反应时间;⑥不良反应

用抗血管生成药物可使肿瘤异常血管正常化,从而减轻肿瘤细胞对放疗和化疗的抵抗,在血管正常化的基础上,使用贝伐珠单抗可以缓解血管源性水肿,虽能改善无进展生存期,但不能充分延长血管正常化的时间,从而提供更长远的益处<sup>[12,14,15]</sup>。本文结果提示贝伐珠单抗在与化疗联合用于 GBM 的治疗时,可能是一把双刃剑,在使用贝伐珠单抗与化疗联合治疗后,GBM 微环境中序贯性缺氧可能增强了 GBM 细胞的侵袭性<sup>[16]</sup>。

此外,由于贝伐珠单抗是一种以 VEGF-A 为靶点的单克隆抗体,肿瘤是否高表达 VEGF-A 对于疗效有重要影响,而本文纳入的研究并未提及病人肿瘤 VEGF-A 表达情况,因此,今后的临床研究可探讨对肿瘤 VEGF-A 表达与贝伐珠单抗疗效的关系。

本文 meta 分析存在一些不足:对照组所接受的治疗方案在不同研究间存在差别,可能对贝伐珠单抗联合治疗的评估有影响;此外,由于资料不足,缺乏严重不良反应的亚组分析,未能对特定的严重不良反应在组间的差异进行评估。

综上所述,贝伐珠单抗联合化疗方案可显著改善 GBM 病人无进展生存期、客观反应率、6 个月无进展生存期,但对病人总体生存期无明显影响,其所引起的不良反应比单药治疗更多。

#### 【参考文献】

[1] 王 鹏,张剑宁,陈金辉,等. 存活蛋白对贝伐珠单抗治疗的胶质瘤细胞增殖及侵袭能力的影响[J]. 中华神经医学杂志,2017,16(6):553-558.

[2] 王琦雪,赵 凯,康春生. 胶质母细胞瘤中的分子标记物和靶向治疗的研究进展[J]. 中华神经医学杂志,2019,18(6):629-633.

[3] 黎 苏,霍 虹,刘广宣,等. 贝伐珠单抗应用分析与合理性评价[J]. 中国医院药学杂志,2017,37(9):855-858.

[4] Friedman S, Prados D, Wen Y, *et al.* Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(28): 4733-4740.

[5] Lai A, Tran A, Nghiemphu PL, *et al.* Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(2): 142-148.

[6] Gilbert R, Dignam J, Armstrong S, *et al.* A randomized trial

of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma [J]. N Engl J Med, 2014, 370(8): 699-708.

[7] Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, *et al.* Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(9): 943-953.

[8] Field M, Simes J, Nowak K, *et al.* Randomized phase 2 study of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma [J]. Neuro Oncol, 2015, 17(11): 1504-1513.

[9] Herrlinger U, Schafer N, Steinbach P, *et al.* Bevacizumab plus irinotecan versus temozolomide in newly diagnosed O6-methylguanine-DNA methyltransferase nonmethylated glioblastoma: The Randomized GLARIUS Trial [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(14): 1611-1619.

[10] Wick W, Chinot O L, Bendszus M, *et al.* Evaluation of pseudoprogression rates and tumor progression patterns in a phase III trial of bevacizumab plus radiotherapy/temozolomide for newly diagnosed glioblastoma [J]. Neuro Oncol, 2016, 18(10): 1434-1441.

[11] Wick W, Gorlia T, Bendszus M, *et al.* Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma [J]. N Engl J Med, 2017, 377(20): 1954-1963.

[12] Du C, Ren J, Zhang R, *et al.* Effect of bevacizumab plus temozolomide- radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma with different MGMT methylation status: a meta-analysis of clinical trials [J]. Med Sci Monitor, 2016; 22: 3486-3492.

[13] Fu P, He YS, Huang Q, *et al.* Bevacizumab treatment for newly diagnosed glioblastoma: systematic review and meta-analysis of clinical trials [J]. Mol Clin Oncol, 2016; 4: 833-838.

[14] 张 超,屈茹楠,缪 玮,等. 贝伐珠单抗临床应用的合理性及安全性评价[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(17): 127-132.

[15] 沈 倩,周 磊,尧小龙,等. 胶质母细胞瘤难治性放疗脑水肿贝伐珠单抗联合替莫唑胺治疗临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志,2019,24(15):1115-1118.

[16] Furuta T, Nakada M, Misaki K, *et al.* Molecular analysis of a recurrent glioblastoma treated with bevacizumab [J]. Brain Tumor Pathol, 2014, 31: 32-39.

(2019-07-30 收稿, 2019-10-29 修回)