

贝伐单抗联合 STUPP 方案治疗新诊断胶质瘤 有效性及安全性的 Meta 分析



陈昭燕, 田方圆, 占美, 徐珽

四川大学华西医院临床药学部(成都 610041)

【摘要】 目的 系统评价贝伐单抗联合 STUPP 方案治疗新诊断胶质瘤患者的有效性与安全性。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library (2017 年 9 期)、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang Data, 搜集贝伐单抗联合 STUPP 方案治疗新诊断恶性胶质瘤患者的随机对照试验 (RCTs), 检索时间均从建库至 2017 年 9 月。由 2 位评价员独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 6 个 RCTs, 合计 2 835 例患者。Meta 分析结果显示: 与对照组相比, 贝伐单抗联合 STUPP 方案组 PFS 明显延长[HR=0.69, 95%CI (0.62, 0.77), $P<0.000\ 01$]。但贝伐单抗联合 STUPP 方案组的三级及三级以上不良反应发生率明显高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 当前证据表明, 贝伐单抗联合 STUPP 方案在新诊断胶质瘤患者治疗过程中相比单用 STUPP 方案可延长 PFS, 但易出现更多的不良反应。受纳入研究质量和数量限制, 上述结论有待更多高质量的 RCTs 进一步验证。

【关键词】 贝伐单抗; STUPP 方案; 胶质瘤; 随机对照试验; Meta 分析; 系统评价

Efficacy and safety of bevacizumab combined with STUPP regimen for newly diagnosed glioblastoma: a meta-analysis

CHEN Zhaoyan, TIAN Fangyuan, ZHAN Mei, XU Ting

Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China

Corresponding author: XU Ting, Email: tingx2009@163.com

【Abstract】 Objective To systematically review the efficacy and safety of bevacizumab combined with STUPP regimen for newly diagnosed glioblastoma. **Methods** We searched PubMed, EMbase, The Cochrane Library, CBM, CNKI, VIP and WanFang Data to collect randomized controlled trials (RCTs) of bevacizumab combined with STUPP regimen for newly diagnosed glioblastoma patients from inception to September 2017. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies, then, meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 6 RCTs involving 2 835 patients were included. The results of meta-analysis showed that: the bevacizumab combined with STUPP regimen group was superior to the control group on PFS (HR=0.69, 95%CI 0.62 to 0.77, $P<0.000\ 01$). But the adverse events rate at the three and above three levels was significantly higher than the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Current evidence shows that bevacizumab combined with STUPP regimen for newly diagnosed glioblastoma can significantly prolong the PFS. The treatment group was not as good as the control group on adverse event rate. Due to the limited quality and quantity of the included studies, more high-quality studies are needed to verify above conclusion.

【Key words】 Bevacizumab; STUPP regimen; Glioblastoma; Randomized controlled trials; Meta-analysis; Systematic review

胶质瘤起源于神经胶质细胞是最常见的原发性颅内肿瘤, 根据美国脑肿瘤注册中心统计, 胶质

瘤发病人数约占所有中枢神经系统肿瘤的五分之一, 约占恶性肿瘤的 80%, 其中, 胶质母细胞瘤 (WHO IV 级) 在恶性中枢神经系统肿瘤中的发病率最高, 占 46.1%^[1]。目前, 胶质瘤治疗效果欠佳, 成人高级别胶质瘤的 1 年及 5 年生存率分别约为

DOI: 10.7507/1672-2531.201710122

基金项目: 中国药学会医院处方分析合作项目 (编号: 312120242)

通信作者: 徐珽, Email: tingx2009@163.com

30% 和 13%^[3]。贝伐单抗 (bevacizumab, Beva) 是一种重组人源化 IgG1 单克隆抗体, 作为 FDA 第一个批准上市的抑制肿瘤血管生成的单克隆抗体, 可与血管内皮生长因子 (VEGF) 靶向结合, 减少新生血管形成, 达到抑制肿瘤生长目的^[2]。2009 年, FDA 基于两项大型临床试验批准了 Beva 用于复发脑胶质瘤的治疗。但近年来, Beva 联合 STUPP 方案在新诊断胶质瘤患者生存期的延长、安全性问题等方面的报道结果各异。为进一步明确其临床应用价值, 本研究旨在对 Beva 联合 STUPP 方案治疗新诊断胶质瘤的疗效和安全性进行系统评价, 为其在临床的合理使用提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的临床随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象 有组织学证据, 通过 CT、MRI 等辅助检查的临床新诊断的胶质瘤患者, 年龄 ≥ 18 岁。胶质瘤诊断标准符合《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南 (2015 年版)》^[4], 分级标准参考 WHO 病理分级标准。

1.1.3 干预措施 试验组采用 Beva 联合 STUPP 方案; 对照组仅采用 STUPP 方案。STUPP 方案为国际通行的标准治疗方案: 替莫唑胺 (TMZ) 联合放疗及辅助化疗方案, 具体为 TMZ (75 mg/m²/d) 结合同步放疗 (60 Gy/2 Gy, 5 d/w, 6 w), 辅助 TMZ 治疗 (150 ~ 200 mg/m²/d, 1 ~ 5 d/28 d, 共 6 周期)。两组的其他对症治疗一致。

1.1.4 结局指标 主要结局指标: ① PFS (无进展生存率); ② OS (总生存率); ③ 三级及三级以上不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 ① 非中、英文文献; ② 重复发表的研究; ③ 原始数据无法提取且联系作者后无法获取的研究; ④ 怀孕或哺乳期妇女; ⑤ 5 年内存在恶性浸润性疾病; ⑥ 不可控的动脉高压、心脏或血管疾病; ⑦ 术后 MRI/CT 证实存在颅内出血; ⑧ 治疗 6 个月内出现脓肿或严重不可愈性伤口。

1.2 文献检索策略

计算机检索 The Cochrane Library (2017 年 9 期)、PubMed、EMbase、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang Data, 搜集 Beva 联合 STUPP 方案治疗新诊断胶质瘤的 RCT, 检索时间均从建库至 2017 年 9 月。中文检索词包括: 胶质瘤、贝伐单抗、随机对

照试验等; 英文检索词包括: glioblastoma、bevacizumab、randomized controlled trial、Grade IV Astrocytoma 等。以 PubMed 为例, 具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选与资料提取

由两位评价员独立筛选文献、提取资料并交叉核对, 如遇分歧, 则咨询第三方协助判断, 缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。文献筛选时首先阅读文题和摘要, 在排除明显不相关的文献后, 进一步阅读全文, 以确定最终是否纳入。资料提取内容主要包括: ① 纳入研究的基本信息, 包括研究题目、第一作者和时间等; ② 研究对象的基线特征, 包括各组的样本数、患者的年龄、性别等; ③ 干预措施的具体细节等; ④ 偏倚风险评价的关键要素; ⑤ 所关注的结局指标和结果测量数据如有效性、安全性等。

1.4 纳入研究偏倚风险评价

采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 中 RCT 的偏倚风险评价工具对纳入 RCT 的偏倚风险进行评估。

1.5 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料采用 RR 或 HR 为效应指标, 各效应量均给出其点估计值和 95%CI。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析 (检验水准为 $\alpha=0.1$), 同时结合 I^2 定量判断异质性的程度。若各研究结果间无统计

框 1 PubMed 检索策略

- #1 Glioblastoma [MeSH Terms]
- #2 Glioblastomas [Text Word]
- #3 Grade IV Astrocytoma [Text Word]
- #4 Giant Cell Glioblastoma [Text Word]
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 Bevacizumab [MeSH Terms]
- #7 Avastin [Text Word]
- #8 #6 OR #7
- #9 Temozolomide [Text Word]
- #10 Temodal [Text Word]
- #11 #9 OR #10
- #12 randomized controlled trial
- #13 randomized controlled trial as topic
- #14 controlled clinical trial
- #15 controlled clinical trial as topic
- #16 random*
- #17 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16

学异质性,则采用固定效应模型进行 Meta 分析;若各研究结果间存在统计学异质性,则进一步分析异质性来源,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行 Meta 分析。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理,或只行描述性分析。Meta 分析的检验水准设为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索流程及结果

初检共获得 377 篇文献,经逐层筛选后,最终纳入 6 个 RCT^[5-10]。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

6 个 RCT^[5-10]共纳入 2 835 例患者,试验组 1 400 例,对照组 1 435 例。纳入研究的基本特征见表 1。纳入研究的偏倚风险评价结果见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 PFS 共纳入 4 个研究^[5-8]。固定效应模型 Meta 分析结果显示,试验组 PFS 相较对照组明显延长[HR=0.69, 95%CI (0.62, 0.77), $P<0.000 01$] (图 2)。

2.3.2 OS 共纳入 5 个研究^[5-8, 10]。随机效应模型 Meta 分析结果显示,试验组相较对照组 OS 差异无统计学意义[HR=0.79, 95%CI (0.60, 1.04), $P=0.09$] (图 3)。

2.3.3 药物不良反应发生率 (Grade ≥ 3 级) 共纳入 4 个研究^[5-8]。随机效应模型 Meta 分析结果显示,试验组相较对照组药物不良反应率明显增加 [RR=2.01, 95%CI (1.44, 2.81), $P<0.000 1$] (图 4)。

2.3.4 其他不良反应发生率 见表 3。Meta 分析结果显示,试验组相较对照组在高血压、蛋白尿、出血、栓塞、胃肠穿孔的不良发生率明显增高,差异有统计学意义。

3 讨论

脑胶质瘤是最常见的原发性脑肿瘤,其发病机制尚不明确,目前已知的两个危险因素为暴露于高剂量电离辐射与基因遗传突变。根据 WHO 分级系统,胶质瘤分为 I ~ IV 级, I、II 级为低级别胶质瘤,肿瘤生长缓慢通过手术等预后较好; III 级(间变性星形细胞瘤)和 IV 级(胶质母细胞瘤)为高级别胶质瘤,其中恶性度最高的胶质母细胞瘤患者即使采用了最为积极的治疗手段,中位生存期仍然少于 15 个月^[10]。Beva 是最早被 FDA 批准上市的单克隆抗体,可以竞争性结合血管内皮生长因子(vascular endothelial growthfactor, VEGF)受体,阻断 VEGF 介导的血管形成,有助于抑制肿瘤组织血管的新生及减弱侵袭能力^[11]。2009 年被 FDA 批准用于复发胶质母细胞瘤的一线治疗,并被美国国家

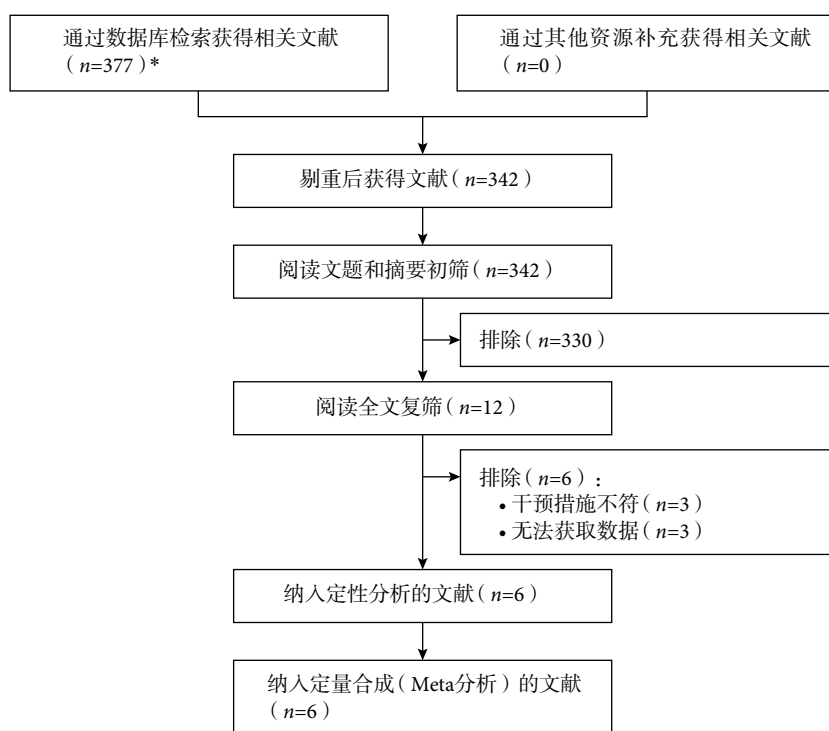


图 1 文献筛选流程及结果

*PubMed (n=54)、EMbase (n=200)、The Cochrane Library (n=16)、CBM (n=35)、CNKI (n=24)、VIP (n=13)、WanFang Data (n=35)

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数 (T/C, 例)	平均年龄 (T/C, 岁)	男性 (T/C, 例)	干预措施		结局指标
				T	C	
Balana 2016 ^[5]	49/53	63/62	31/25	Beva 联合 STUPP 方案	STUPP 方案	①②③
Saran 2016 ^[6]	461/450	57/56	285/290	Beva 联合 STUPP 方案	STUPP 方案	①②③
Gilbert 2014 ^[7]	320/317	58/58	178/194	Beva 联合 STUPP 方案	STUPP 方案	①②③
Chinot 2014 ^[8]	458/463	57/56	282/298	Beva 联合 STUPP 方案	STUPP 方案	①②③
Lai 2011 ^[9]	70/110	57/59	39/70	Beva 联合 STUPP 方案	STUPP 方案	③
陈婵娟2015 ^[10]	42/42	59/58	26/24	Beva 联合 STUPP 方案	STUPP 方案	②

T: 试验组; C: 对照组; ① PFS (无进展生存期); ② OS 总生存期; ③ 不良反应发生率。

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
Balana 2016 ^[5]	不清楚	不清楚	非盲	完整	无	不清楚
Saran 2016 ^[6]	计算机随机	多中心	双盲	完整	无	不清楚
Gilbert 2014 ^[7]	计算机随机	中心分配	双盲	完整	无	不清楚
Chinot 2014 ^[8]	计算机随机	中心分配	双盲	完整	无	不清楚
Lai 2011 ^[9]	不清楚	不清楚	非盲	完整	无	不清楚
陈婵娟2015 ^[10]	计算机随机	中心分配	非盲	完整	无	不清楚

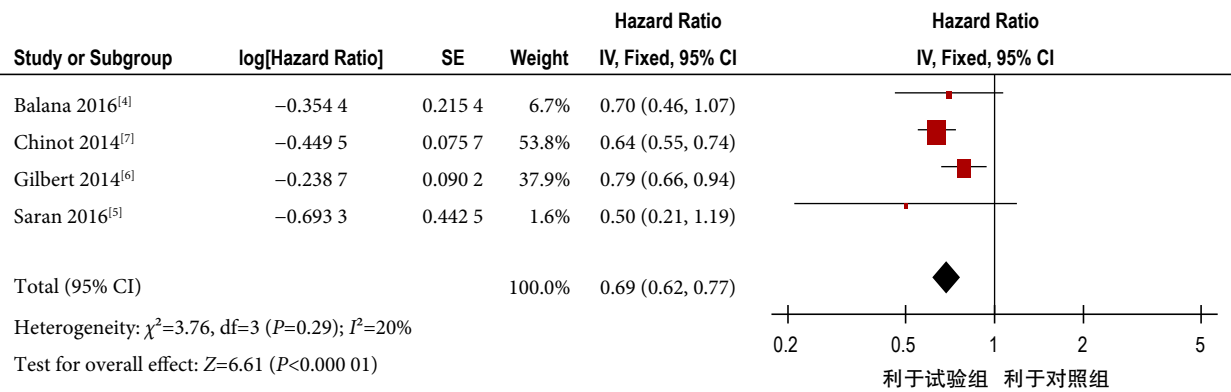


图 2 Beva 联合 STUPP 方案与 STUPP 方案的 PFS 比较的 Meta 分析

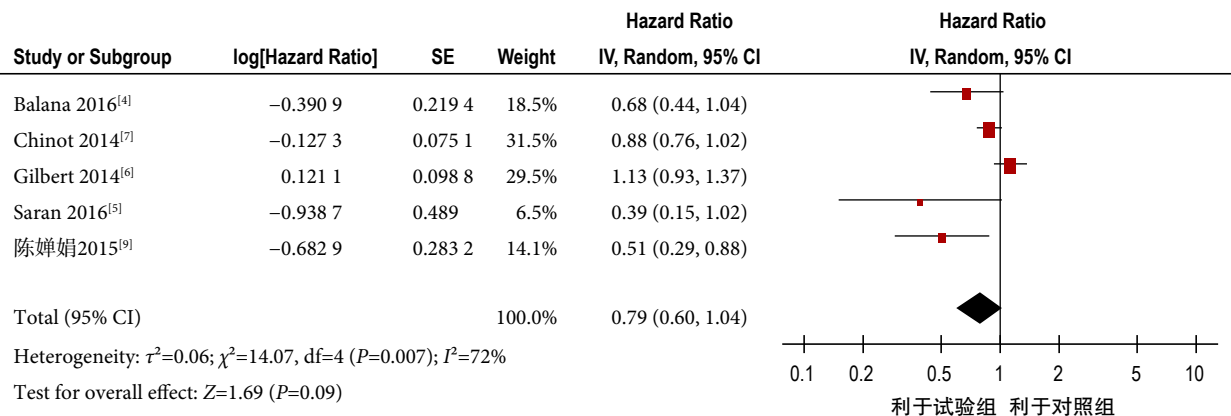


图 3 Beva 联合 STUPP 方案与 STUPP 方案的 OS 比较的 Meta 分析

综合肿瘤网指南 (NCCN) 推荐。但其在新诊断胶质瘤生存期的延长及安全性方面仍存在较大争议。本研究旨在运用 Meta 分析方法全面评价贝伐单抗治疗方案的疗效和安全性, 以期为临床提供循

证医学依据。

本 Meta 分析结果提示, Beva 联合 STUPP 方案在新诊断胶质瘤成年患者治疗中能够显著延长 PFS, 使疾病无进展风险比下降 31%。最近一个研

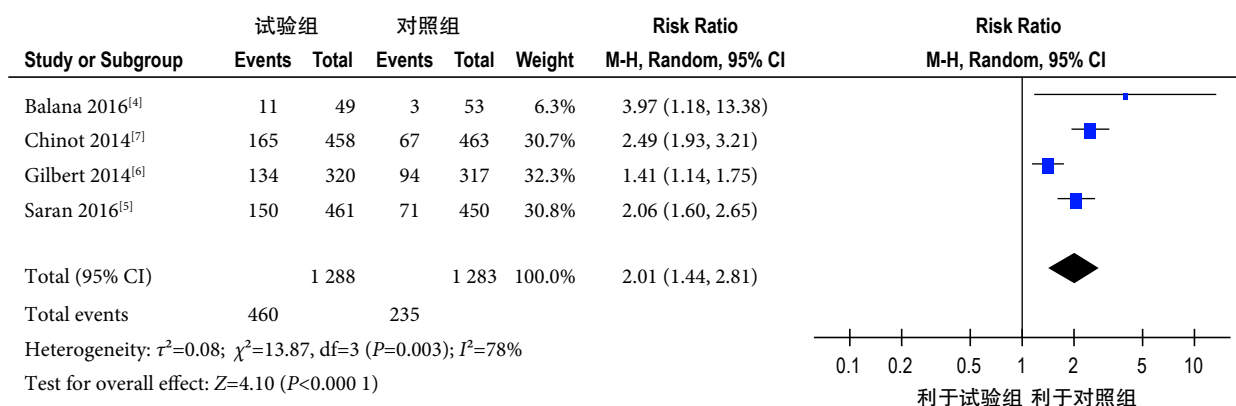


图4 Beva联合STUPP方案与STUPP方案不良反应发生率比较的Meta分析

表3 主要不良反应发生率的Meta分析结果

主要不良反应	纳入研究数(个)	ADR发生数(T/C, 例)	RR(95%CI)	P值
高血压	4 ^[5-8]	248/64	3.79 (2.94, 4.89)	<0.0001
蛋白尿	3 ^[6, 8, 9]	97/19	10.13 (0.64, 159.97)	<0.10
出血	4 ^[5-8]	35/19	1.81 (1.05, 3.13)	0.03
栓塞	3 ^[5, 7, 8]	35/19 94/70 16/4	1.35 (1.01, 1.82)	0.04
胃肠穿孔	4 ^[5-8]	16/4	3.70 (1.31, 10.47)	0.01

究结果显示, Beva联合化疗相比单药能够明显提高患者9个月的总生存率^[12]。就OS而言, Beva联合STUPP方案组与对照组无显著性差异, 有研究认为这与Beva抑制血管生成, 可能使得肿瘤侵袭性增加, 更易造成扩散有关, 也有研究认为这主要与耐药发生存在关系, 但仍需继续深入研究^[13, 14]。安全性方面, Beva联合STUPP方案组的药物不良反应发生率、高血压发生率、蛋白尿发生率、出血发生率、栓塞发生率、胃肠穿孔率均高于对照组。

本研究局限性: ①部分研究基线信息描述不全; ②纳入研究的语种限制为中、英文, 可能存在选择性偏倚; ③纳入研究较少, 无法评价发表偏倚; ④纳入研究均为RCT, 但严格的纳入排除标准, 可能限制了研究结果的适用性与外推性。

综上所述, Beva联合STUPP方案相比单纯STUPP方案在治疗成年新诊断胶质瘤患者中表现出较好的疗效, 能够显著延长患者PFS, 但对OS影响不大。从安全性角度考虑, Beva联合STUPP方案的不良反应发生率较对照组明显增加。因此, 在临床工作中应考虑到此风险。未来研究应注重从药物的不良反应、剂量等角度展开大样本、高质量的临床研究, 结合成本-效益分析, 进一步分析Beva联合STUPP方案的利弊。

参考文献

1 Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS statistical report:

primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2008-2012. *Neuro Oncol*, 2015, 17(4): 1-62.

2 Kerbel R S. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med*, 2008, 358(19): 2039-2049.

3 赵思任, 李仙锋. 高级别胶质瘤诊断及治疗进展. *中国综合临床*, 2017, 7(32): 670-672.

4 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015). 2016, 7(96): 485-509.

5 Balana C, Penas R, Manuel J, et al. Bevacizumab and temozolomide versus temozolomide alone as neoadjuvant treatment in unresected glioblastoma: the GENOM 009 randomized phase II trial. *J Neurooncol*, 2016, 127(3): 569-579.

6 Saran F, Chinot O, Henriksson R, et al. Bevacizumab, temozolomide, and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma: comprehensive safety results during and after first-line therapy. *Neuro Oncol*, 2016, 18(7): 991-1001.

7 Gilbert M, Dignam J, Armstrong T, et al. A Randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*, 2014, 370(8): 699-708.

8 Chinot O, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*, 2014, 370(8): 709-722.

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

10 陈婵娟, 王家祺, 梁永, 等. 替莫唑胺联合贝伐单抗同步放疗对高级别脑胶质瘤术后患者的疗效分析. *肿瘤药学*, 2015, 2(5): 126-129.

11 Mike M, Matsuo Y, Yoshida S, et al. A case of locally advanced and metastatic breast cancer successfully treated with combination therapy of paclitaxel and bevacizumab. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2014, 41(8): 1027-1029.

- 12 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 II trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9): 943-953.
- 13 Cooke VG, Lebleu VS, Keskin D, *et al.* Pericyte depletion results in hypoxia-associated epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis mediated by met signaling pathway. *Cancer Cell*, 2012, 21(1): 66-81.
- 14 Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(8): 592-603.

收稿日期: 2017-10-31 修回日期: 2018-04-04
本文编辑: 樊斯斯