

# 卡铂联合依托泊苷治疗继发/复发高级别胶质瘤的疗效分析

康勋 王亚丽 王策 康庄 陈峰 林艺 张波涛 杨守博 李文斌

100070 首都医科大学附属北京天坛医院 肿瘤综合治疗中心 神经肿瘤综合治疗病区

通信作者: 李文斌, Email: liwenbin@ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.07.007

**【摘要】目的** 评估卡铂联合依托泊苷(CE)方案治疗继发/复发高级别脑胶质瘤的有效性和安全性。**方法** 回顾性分析2018年10月至2021年1月在北京天坛医院神经肿瘤综合治疗病区治疗的5例继发和47例复发高级别胶质瘤患者的临床资料。所有患者接受CE方案治疗,其中14例患者因严重脑水肿接受CE+贝伐珠单抗治疗,10例患者因确诊软脑膜播散接受CE+甲氨蝶呤鞘注化疗。以全因死亡为随访终点。按照神经肿瘤反应评价(RANO)标准、不良事件通用术语5.0版(CTCAE 5.0)标准评估治疗效果和不良反应。采用Kaplan-Meier分析无进展生存时间(PFS)和总生存时间(OS),采用Cox比例风险模型评估CE治疗方案对继发/复发高级别脑胶质瘤患者预后价值的影响。**结果** 所有患者初始诊断后的中位OS为27个月(范围为10~166个月),接受CE方案治疗后的中位OS为8个月(范围为1~26个月),中位PFS为6个月(范围为1~9个月),合并软脑膜播散患者的中位OS为9个月(范围为3~19个月)。在40例可用增强磁共振成像评估疗效的患者中,10例(25%)为部分缓解,24例(60%)为疾病稳定,6例(15%)为疾病进展,客观缓解10例,疾病控制34例。多因素Cox比例风险回归分析显示,既往辅助用药替莫唑胺 $\geq 6$ 个周期( $HR=2.157, 95\%CI=1.009 \sim 4.612$ )、CE化疗 $\geq 4$ 个周期( $HR=2.671, 95\%CI=1.189 \sim 6.003$ )是继发和复发高级别胶质瘤患者预后的影响因素( $P < 0.05$ )。患者的不良反应主要为1~2级,7例患者发生3~4级血液学毒性,1例患者出现3级胃肠道反应。**结论** CE方案能够延长继发/复发高级别胶质瘤患者的生存期,合并软脑膜播散的患者在CE方案基础上联合鞘注化疗也观察到了获益的趋势。CE方案的总体安全性良好。

**【关键词】** 神经胶质瘤; 卡铂; 依托泊苷; 化疗

**Efficacy of carboplatin combined with etoposide in the treatment of secondary/recurrent high-grade glioma** Kang Xun, Wang Yali, Wang Ce, Kang Zhuang, Chen Feng, Lin Yi, Zhang Botao, Yang Shoubo, Li Wenbin

Department of Neuro-oncology, Cancer Center, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: Li Wenbin, Email: liwenbin@cmmu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To evaluate the efficacy and safety of carboplatin combined with etoposide (CE) in the treatment of secondary/recurrent high-grade glioma. **Methods** From October 2018 to January 2021, 5 patients with secondary high-grade gliomas and 47 patients with recurrent high-grade gliomas treated with CE chemotherapy in the Department of Neuro-oncology, Cancer Center, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University were collected. Among them, 14 patients received CE and bevacizumab treatment for severe brain edema. 10 patients who were diagnosed as leptomeningeal dissemination received CE and intrathecal methotrexate chemotherapy. Follow up endpoint was all cause death. Evaluate the efficacy according to Response Assessment in Neuro-oncology Criteria (RANO) standards and evaluate the adverse reactions with reference to Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (CTCAE 5.0). Kaplan-Meier curve was used to analyze progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). Cox proportional risk model was used to evaluate the prognostic value of CE treatment in patients with secondary/recurrent high-grade gliomas. **Results** The median OS of all patients after initial diagnosis was 27 months (10–166 months); the median OS after CE treatment was 8 months (1–26 months); the median PFS was 6 months (1–9 months), and the median

OS of patients with pia mater dissemination was 9 months (3–19 months). Among the 40 patients who could be evaluated for efficacy using enhanced magnetic resonance imaging, 10 (25%) had partial remission, 24 (60%) had stable disease, 6 (15%) had disease progression, 10 had objective remission, and 34 had disease control. Multivariate Cox proportional hazard regression analysis showed that previous adjuvant temozolomide  $\geq 6$  cycles ( $HR=2.157$ ,  $95\%CI=1.009-4.612$ ) and CE chemotherapy  $\geq 4$  cycles ( $HR=2.671$ ,  $95\%CI=1.189-6.003$ ) were the prognostic factors of secondary and 47 patients with recurrent high-grade gliomas ( $P < 0.05$ ). The adverse reactions of patients were mainly grade 1–2. Seven patients had grade 3–4 hematology toxicity, and one patient had grade 3 gastrointestinal reaction. **Conclusions** CE can prolong the survival period of patients with secondary/recurrent high-grade glioma, and there is a trend of benefit for patients with combined leptomeningeal dissemination in the treatment of CE combined with sheath chemotherapy. The overall safety of the CE scheme is good.

**【Key words】** Glioma; Carboplatin; Etoposide; Chemotherapy

胶质瘤是常见的脑原发恶性肿瘤。在2016年WHO中枢神经系统肿瘤分类中,高级别胶质瘤(high grade glioma, HGG)被定义为组织病理学类型为Ⅲ、Ⅳ级的胶质瘤,常见病理类型包括胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)、间变星形细胞瘤、间变少突星形细胞瘤等,约占所有胶质瘤的60%<sup>[1]</sup>。胶质瘤是难治性肿瘤,以GBM为例,即使接受标准的手术、放疗和替莫唑胺化疗,GBM患者的中位生存期也仅有14.6个月<sup>[2]</sup>。肿瘤电场治疗(tumor treating fields)在一定程度上改善了GBM患者的生存情况<sup>[3]</sup>,但因其高昂的治疗费用增加了多数患者的经济负担。尽管多学科诊疗模式在胶质瘤治疗中也取得了较大的进展,但病情的复发或进展仍然不可避免<sup>[2]</sup>。继发和复发HGG(s/rHGG)的治疗策略包括临床试验、再手术、放疗、靶向治疗、化疗等,但总体预后差,寻找有效治疗s/rHGG的方法依然是一个挑战。

卡铂(cisplatin)是第2代铂类化合物,属于非细胞周期特异性的细胞毒性药物。依托泊苷是一种作用于DNA拓扑异构酶Ⅱ的细胞周期特异性抗肿瘤药物。卡铂+依托泊苷(CE)的联合治疗方案被广泛应用于小细胞肺癌、生殖细胞瘤等实体肿瘤的一线治疗。CE方案也被美国国立综合癌症网络指南、国家卫生健康委员会制定的《脑胶质瘤诊疗规范》<sup>[4]</sup>推荐用于s/rHGG的治疗<sup>[5]</sup>。目前国内可查阅到采用CE方案治疗我国s/rHGG患者的报道较少。因此,本研究回顾性分析CE方案治疗我国s/rHGG患者的临床疗效,旨在为相关的临床治疗提供依据。

### 一、对象与方法

1. 研究对象: 回顾性分析2018年10月至2021年1月在首都医科大学附属北京天坛医院神经肿瘤综合治疗病区就诊的52例s/rHGG患者的临床资料。纳入标准:(1)年龄 $> 18$ 岁。(2)符合2016版WHO中枢神经肿瘤组织学分类标准中HGG的诊断标准<sup>[6]</sup>,经组织病理学诊断证实为s/rHGG。(3)前

期接受手术、放疗和替莫唑胺的辅助化疗后,经手术或者神经肿瘤反应评价(Response Assessment in Neuro-Oncology, RANO)标准确诊为肿瘤进展<sup>[7]</sup>。(5)Karnofsky功能状态(Karnofsky Performance Status, KPS)评分 $\geq 50$ 分。(6)自愿参加化疗。排除标准:(1)病变发生在脑干。(2)治疗前4周内接受过其他抗肿瘤药物化疗。(3)合并其他脏器严重功能异常,无法接受化疗。(4)无法配合完成治疗。本研究已获得首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会审批(伦理编号:KY2020-151-02)。

2. 治疗方法: 所有患者接受CE方案治疗。具体用药剂量:卡铂(每天 $100\text{ mg/m}^2$ ,第1~3天)联合依托泊苷(每天 $100\text{ mg/m}^2$ ,第1~3天),28d为1个治疗周期<sup>[5]</sup>。治疗期间有14例患者因常规脱水 and 激素不能缓解严重脑水肿,在接受CE方案治疗的同时接受贝伐珠单抗(每次 $5\text{ mg/kg}$ )治疗,28d为1个治疗周期。其中有10例患者在治疗前确诊软脑膜播散(确诊方法:MRI示脑和脊髓增强或脑脊液形态学异形细胞阳性),因此在接受CE方案治疗的同时联合甲氨蝶呤鞘内注射化疗(鞘内注射化疗剂量为每次 $10\text{ mg}$ ,每个治疗周期注射2~3次)。

参照化疗治疗原则,在治疗期间根据患者的病情进行药物剂量和治疗间隔的调整。在每个周期治疗前、治疗期间和治疗后,检查患者的血常规和肝肾功能,评估血液学毒性和肝肾损伤情况,并观察患者的胃肠道反应。

如果治疗期间未出现疾病进展或者治疗相关严重不良事件,接受CE方案治疗 $\leq 10$ 个周期。如果治疗期间出现疾病进展或发生严重不良反应,遵照患者意愿及时停止治疗。所有患者每2~3个治疗周期或在临床症状恶化的情况下接受MRI增强扫描。

3. 观察指标:(1)年龄、性别。(2)手术、治疗情况。手术次数、替莫唑胺辅助治疗周期、接受CE方案治疗时的KPS评分、CE方案治疗周期数、贝

伐珠单抗使用情况、鞘注化疗周期数、软脑膜播散情况。(3)肿瘤分级。根据2016版的WHO中枢神经肿瘤组织学分类标准判断<sup>[6]</sup>。(4)分子病理。参考免疫组化和(或)测序结果,收集患者的O<sub>6</sub>-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O<sub>6</sub>-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)启动子甲基化状态、异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变情况、端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)启动子突变情况等分子病理资料。(5)不良事件发生情况。采用不良事件通用术语(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5.0版本对治疗相关毒性反应进行评级分类。血液学毒性包括:白细胞减少、中性粒细胞减少,贫血以及血小板减少;肝损伤包括:转氨酶升高、胆红素升高;肾损伤包括:肌酐和肾小球滤过率异常。胃肠道反应包括:恶心、呕吐。报告的药物相关不良反应级别以治疗期间发生的最高级别进行统计。(6)疾病进展情况。根据RANO标准判断患者治疗期间的疾病进展情况<sup>[7]</sup>,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。以完全缓解+部分缓解计算客观缓解率(objective response rate, ORR),以完全缓解+部分缓解+疾病稳定计算疾病控制率(disease control rate, DCR)。(7)生存情况。包括总生存时间(overall survival, OS)和无进展生存时间(progression-free survival, PFS)。OS为首次手术到死亡的时间和从开始接受CE方案治疗到死亡的时间,PFS为从接受CE方案治疗的第1天到发生疾病进展或因任何原因死亡的时间。

4. 统计学方法:采用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析,采用GraphPad Prism 9.2.0软件完成计算和图形的绘制。计数资料采用频数、百分数(%)表示,组间比较采用Fisher确切概率法。正态分布的计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本t检验;非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]表示。采用Kaplan-Meier曲线描述生存曲线,采用双侧log-rank检验两组间差异,将单因素分析中有统计学意义的因素纳入多因素Cox比例风险模型评估CE治疗患者的预后情况。双侧检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

二、结果

1. 临床资料:本研究共纳入52例患者,其中5例为sHGG,47例为rHGG。所有患者的中位年龄为44(20~65)岁,从诊断胶质瘤到接受CE治疗的中位时间为18(4~158)个月,接受替莫唑胺辅助化疗的周

期为6(2~19)个周期,接受CE方案治疗时的KPS评分为70(50~100)分。纳入研究前患者接受的治疗方法包括替莫唑胺剂量密度方案、肿瘤电场治疗、替莫唑胺联合伊立替康、洛莫司汀、临床试验等。所有患者的具体临床资料见表1。

表1 52例继发/复发高级别胶质瘤患者的临床资料

项目	例数	构成比(%)
性别		
男	29	55.8
女	23	44.2
初始病理分级		
II级	5	9.6
III级	10	19.2
IV级	37	71.2
替莫唑胺辅助治疗周期		
2~5个周期	13	25.0
6~19个周期	38	73.1
不详	1	1.9
手术次数(次)		
1	36	69.2
≥2	16	30.8
接受CE方案治疗时的Karnofsky功能状态评分(分)		
>50~70	37	71.2
>70	15	28.8
MGMT甲基化		
甲基化	15	28.8
无甲基化	14	26.9
不详	23	44.3
IDH基因型		
突变型	7	13.5
野生型	26	50.0
不详	19	36.5
TERT启动子基因型		
突变型	11	21.2
野生型	12	23.0
不详	29	55.8
CE化疗线数		
二线化疗	13	25.0
三线化疗	34	65.4
四线化疗	3	5.8
五线化疗	2	3.8
贝伐珠单抗联合CE治疗		
是	14	26.9
否	38	73.1
软脑膜播散		
是	10	19.2
否	42	80.8
CE治疗周期		
1~3个周期	34	65.4
4~8个周期	18	34.6

注:CE卡铂+依托泊苷;MGMT O<sub>6</sub>-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶;IDH异柠檬酸脱氢酶;TERT端粒酶逆转录酶

2. 治疗反应评价: 52例患者中, 有40例患者可参照RANO标准评估疾病进展情况, 其中10例(25.0%)患者为部分缓解, 24例(60.0%)患者为疾病稳定, 6例(15.0%)患者为疾病进展, ORR和DCR分别为25%(10/40)和85%(34/40)。疾病控制组患者的年龄为(45.15 ± 11.60)岁, 疾病进展组患者的年龄为(37.33 ± 8.93)岁, 两组年龄比较, 差异无统计学意义( $t=1.564, P=0.126$ )。完全或部分缓解组患者的年龄为(42.90 ± 8.85)岁, 疾病稳定或进展组患者的

年龄为(44.33 ± 12.36)岁, 两组患者年龄比较, 差异无统计学意义( $t=0.338, P=0.737$ )。分析显示DCR及ORR与所考察的临床因素均无关, 见表2、3。

接受CE方案治疗组患者的DCR为76.9%(20/26), ORR为26.9%(7/26); 接受CE+贝伐珠单抗方案治疗组患者的DCR为92.9%(13/14), ORR为42.9%(6/14)。两组患者的DCR、ORR比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。有1例CE+贝伐珠单抗组患者显示出了较好的肿瘤控制, 见图1。

**表2** 继发/复发高级别胶质瘤患者DCR影响因素的单因素分析[例(%)]

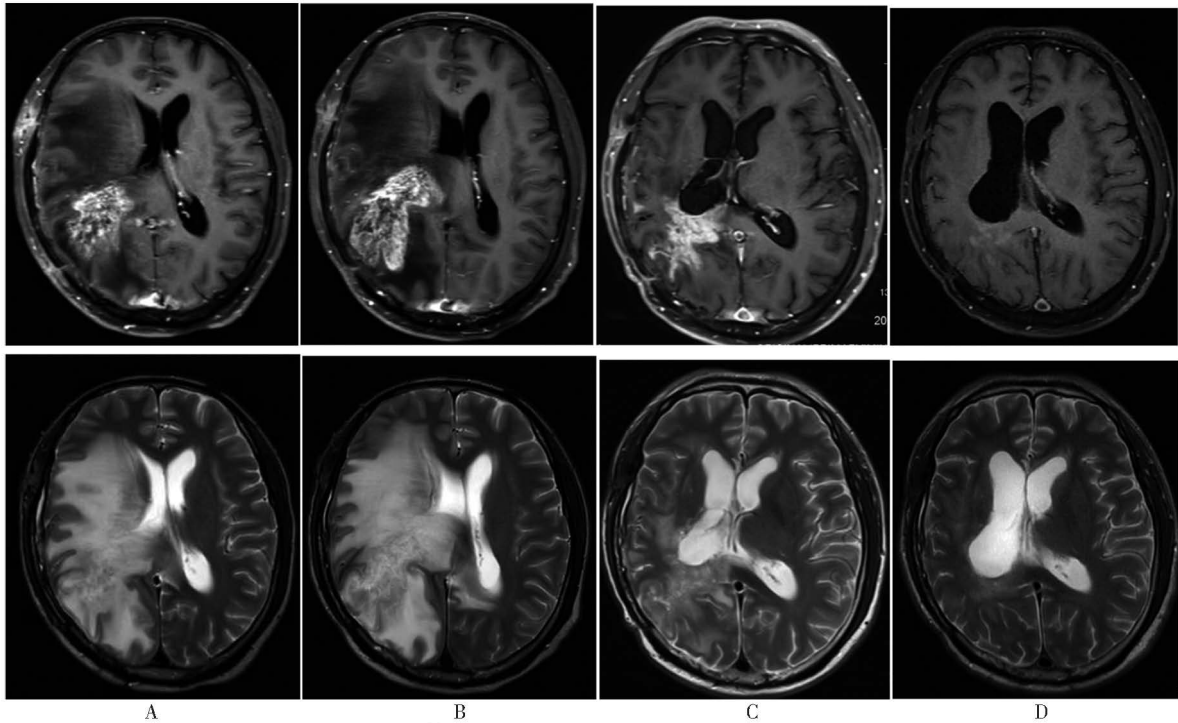
项目	疾病控制组(n=34)	疾病进展组(n=6)	P值
性别			
男	20(58.8)	5(5/6)	0.381
女	14(41.2)	1(1/6)	
初始病理分级			
II级	2(5.9)	2(2/6)	0.100
III/IV级	32(94.1)	4(4/6)	
替莫唑胺治疗周期			
1~5个周期	10(29.4)	2(2/6)	1.000
≥6个周期	24(70.6)	4(4/6)	
手术次数(次)			
1	26(76.5)	2(2/6)	0.055
≥2	8(23.5)	4(4/6)	
接受CE方案治疗时的Karnofsky功能状态评分(分)			
>50~70	17(50.0)	2(2/6)	0.664
>70	17(50.0)	4(4/6)	
MGMT甲基化 <sup>a</sup>			
甲基化	10(29.4)	1(1/6)	1.000
无甲基化	9(26.5)	2(2/6)	
IDH基因型 <sup>a</sup>			
野生型	17(50.0)	2(2/6)	0.521
突变型	4(11.8)	1(1/6)	
TERT启动子基因型 <sup>a</sup>			
野生型	7(20.6)	2(2/6)	0.471
突变型	9(26.5)	0	
贝伐珠单抗联合CE治疗			
是	13(38.2)	1(1/6)	0.399
否	21(61.8)	5(5/6)	
软脑膜播散			
是	6(17.6)	1(1/6)	1.000
否	28(82.4)	5(5/6)	
CE治疗周期			
1~3个周期	19(55.9)	3(3/6)	1.000
4~8个周期	15(44.1)	3(3/6)	

注: DCR 疾病控制率; CE 卡铂+依托泊苷; MGMT O<sub>6</sub>-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶; IDH 异柠檬酸脱氢酶; TERT 端粒酶转录酶; <sup>a</sup>存在缺失值; 均采用 Fisher 确切概率法进行统计学分析

**表3** 继发/复发高级别胶质瘤患者ORR影响因素的单因素分析[例(%)]

项目	部分缓解组(n=10)	疾病稳定或进展组(n=30)	P值
性别			
男	6(6/10)	19(63.3)	1.000
女	4(4/10)	11(36.7)	
初始病理分级			
II级	1(1/10)	3(10.0)	1.000
III/IV级	9(9/10)	27(90.0)	
替莫唑胺治疗周期			
1~5个周期	1(1/10)	11(36.7)	0.231
≥6个周期	9(9/10)	19(63.3)	
手术次数(次)			
1	7(7/10)	21(70.0)	1.000
≥2	3(3/10)	9(30.0)	
接受CE方案治疗时的Karnofsky功能状态评分(分)			
>50~70	6(6/10)	13(43.3)	0.473
>70	4(4/10)	17(56.7)	
MGMT甲基化 <sup>a</sup>			
甲基化	3(3/10)	11(36.7)	0.214
无甲基化	0	8(26.7)	
IDH基因型 <sup>a</sup>			
野生型	3(3/10)	16(53.3)	1.000
突变型	0	5(16.7)	
TERT启动子基因型 <sup>a</sup>			
野生型	2(2/10)	7(23.3)	1.000
突变型	2(2/10)	7(23.3)	
贝伐珠单抗联合CE治疗			
是	6(6/10)	8(26.7)	0.123
否	4(4/10)	22(73.3)	
软脑膜播散			
是	2(2/10)	5(16.7)	1.000
否	8(8/10)	25(83.3)	
CE治疗周期			
1~3个周期	6(6/10)	16(53.3)	1.000
4~8个周期	4(4/10)	14(46.7)	

注: ORR 客观缓解率; CE 卡铂+依托泊苷; MGMT O<sub>6</sub>-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶; IDH 异柠檬酸脱氢酶; TERT 端粒酶转录酶; <sup>a</sup>存在缺失值; 均采用 Fisher 确切概率法进行统计学分析



注: 该患者术后进行了同步放化疗和2个周期的替莫唑胺治疗; A显示进行第2次手术2个月后, 患者疾病再次复发; B显示CE方案治疗1个周期后患者病情未见改善; C显示CE方案治疗第2个周期开始联合贝伐珠单抗治疗1个周期后, 患者的脑肿瘤和水肿范围均有明显改善, 评效为部分缓解; D显示患者接受CE联合贝伐珠单抗治疗4个周期后的影像学表现为脑肿瘤和水肿范围明显改善, 评效为部分缓解; CE 卡铂+依托泊苷

图1 1例接受CE联合贝伐珠单抗治疗的复发高级别胶质瘤患者不同时期的脑影像学表现

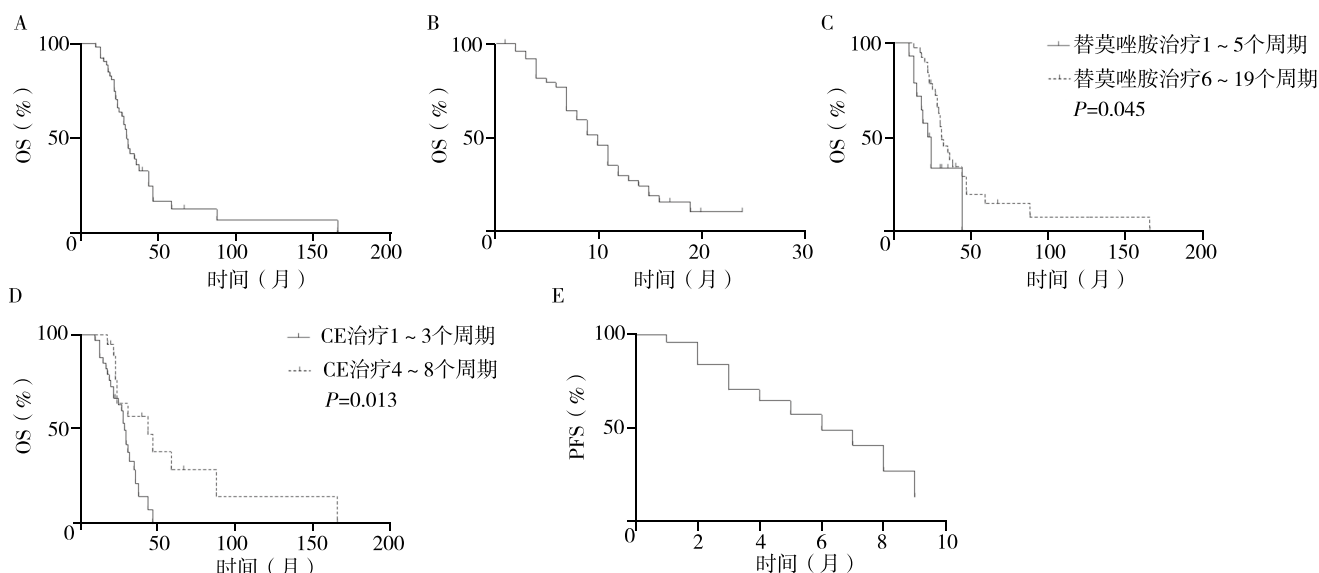
3. 生存分析: 截至2021年7月, 37例患者死亡, 15例患者存活; 截止2023年3月, 所有患者均死亡。所有患者从初诊开始计算的中位OS为27个月(范围为10~166个月), 见图2A; 从CE方案开始的中位OS为8个月(范围为1~26个月), 见图2B。单因素Cox分析结果显示, 从初诊开始计算中位OS, 接受替莫唑胺治疗 $\geq 6$ 个周期和 $< 6$ 个周期患者的中位OS比较(31个月比22个月), 差异有统计学意义( $P=0.045$ ); 接受CE方案治疗4~8个周期和1~3个周期患者的中位OS比较(44个月比29个月), 差异有统计学意义( $P=0.013$ ), 见表4和图2C、2D。年龄、性别、初始病理分级、CE化疗线数、TERT启动子基因型、MGMT甲基化状态、IDH基因型、接受CE方案治疗时的KPS评分、贝伐珠单抗联合CE治疗、手术次数和软脑膜播散与OS无关, 见表4。多因素Cox分析显示, 辅助替莫唑胺治疗 $\geq 6$ 个周期和CE治疗4~8个周期与s/rHGG患者从初诊开始计算的OS呈正相关( $P < 0.05$ ), 见表5。接受CE方案治疗的s/rHGG患者的中位PFS为6个月, 6个月PFS为47.0%, 而rGBM患者的6个月PFS为35.2%, 见图2E。

4. 安全性分析: (1) 血液毒性反应。10例(19.2%)患者出现1级反应, 15例(28.8%)患者出现2级反应,

3例(5.8%)患者出现3级反应, 4例(7.7%)患者出现4级反应。(2) 肝功能损害。10例(19.2%)患者出现1级肝功能损害, 2例(3.8%)患者出现2级肝功能损害。(3) 肾功能损害。2例(3.8%)患者出现1级肾功能损害。(4) 胃肠道反应。因为治疗前后给予止吐支持治疗, 16例(30.7%)患者出现1~2级胃肠道反应, 1例(1.9%)患者出现3级胃肠道反应。

讨论 s/rHGG治疗难度大, 化疗往往是目前临床治疗s/rHGG的主要选择。常用的再化疗方案包括依托泊苷、铂类、亚硝脲类(尼莫司汀、卡莫司汀、洛莫司汀)、替莫唑胺剂量密度方案等。CE方案是开展较早的有效方案之一, 但应用并不广泛。CE方案作为可及性药物中费用较低的治疗组合, 已有多项回顾性研究分析了CE方案作为补救疗法用于治疗胶质瘤的有效性和由其所带来的生存获益<sup>[6, 8]</sup>, 但也有研究表明, CE方案应用于s/rHGG可能存在不利风险<sup>[9]</sup>。本研究结果显示, s/rHGG接受CE方案治疗中位PFS为6个月, 中位OS为8个月; 40例可进行疗效评估患者的DCR和ORR分别为85%和25%。表明CE方案对于s/rHGG患者起到了一定的治疗作用。

贝伐珠单抗是抗肿瘤血管生成药物, 被广泛应



注: A为52例患者从初诊开始计算的OS生存曲线; B为52例患者从接受CE方案治疗开始计算的OS生存曲线; C为替莫唑胺治疗6~19个周期(n=38)和2~5个周期(n=13)患者从接受CE方案治疗开始计算的OS生存曲线; D为接受CE治疗4~8个周期(n=18)和1~3个周期(n=34)患者的从接受CE治疗开始计算的OS生存曲线; E为52例患者从CE方案治疗开始计算的PFS生存曲线; OS 总生存时间; CE 卡铂+依托泊苷; PFS 无进展生存时间

图2 高级别胶质瘤患者Kaplan-Meier生存曲线

表4 影响高级别胶质瘤患者总生存时间的单因素Cox分析

项目	P值	HR值(95%CI)
年龄	0.830	0.932(0.481~1.799)
性别	0.830	1.017(0.998~1.047)
初始病理分级	0.281	1.394(0.763~2.549)
替莫唑胺治疗周期	0.045	2.197(1.033~4.670)
手术次数	0.146	0.575(0.273~1.213)
接受CE方案治疗时的Karnofsky功能状态评分	0.373	0.729(0.363~1.462)
MGMT甲基化	0.601	0.887(0.567~1.389)
IDH基因型	0.145	0.577(0.333~1.083)
TERT启动子基因型	0.211	0.514(0.181~1.458)
CE化疗线数	0.212	0.535(0.186~1.541)
贝伐珠单抗联合治疗	0.939	1.032(0.461~2.310)
软脑膜播散	0.132	0.632(0.348~1.148)
CE治疗周期	0.013	2.644(1.184~5.904)

注: OS 总生存时间; CE 卡铂+依托泊苷; MGMT O<sub>6</sub>-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶; IDH 异柠檬酸脱氢酶; TERT 端粒酶转录酶

表5 影响高级别胶质瘤患者总生存时间的多因素Cox分析

变量	P值	HR值(95%CI)
替莫唑胺治疗周期	0.047	2.157(1.009~4.612)
CE治疗周期	0.017	2.671(1.189~6.003)

注: CE 卡铂+依托泊苷

用于非小细胞肺癌、结肠癌和rHGG的治疗<sup>[10]</sup>。相关研究表明,贝伐珠单抗能够延长GBM患者的PFS并改善其生活质量,但OS获益较小<sup>[11]</sup>。本团队前期的研究结果也表明,放化疗期间采用贝伐珠单抗

治疗重症GBM患者,可显著改善其临床症状<sup>[12]</sup>。本研究中,有14例严重脑水肿患者给予了贝伐珠单抗联合CE方案治疗,治疗原因是甘露醇联合激素不能改善患者的颅内高压症状。贝伐珠单抗的使用剂量为5 mg/kg,每28天1次,与推荐的治疗剂量10 mg/kg、每个月2次,与既往用药不同。使用低剂量贝伐珠单抗与其不能改善生存这一结论相关,且较低剂量能够实现控制临床症状的同时降低患者的治疗费用。

本研究结果显示,rGBM的6个月PFS和12个月OS分别为35.2%和33.5%,高于其他抢救性治疗研究中报道的替莫唑胺剂量密度方案的结论(6个月PFS和12个月OS分别为23.9%和14.8%~28.6%)<sup>[13]</sup>。另一项研究表明,rHGG患者接受洛莫司汀化疗的中位OS为5.6个月,接受瑞戈非尼治疗的中位OS为7.4个月<sup>[14]</sup>。本研究结果显示CE方案相比于其他复发后治疗方案具有一定的优势。

胶质瘤软脑膜播散是胶质瘤严重的合并症之一,中位生存期仅2~5个月,且无特效治疗手段<sup>[15]</sup>。本研究团队前期的研究表明甲氨蝶呤对于胶质瘤细胞具有杀伤作用<sup>[16]</sup>,且有报道显示鞘注化疗对于胶质瘤播散有治疗作用<sup>[17]</sup>。本研究中有10例合并软脑膜播散的患者接受了CE方案联合甲氨蝶呤鞘注化疗,中位OS为9个月,高于既往研究结果的2~5个月<sup>[15]</sup>。表明联合治疗对改善严重合并症患者的生存具有积极意义。

本研究的局限性: (1) 本研究为单中心、缺乏对照组的回顾性研究, 在进行统计时存在偏倚问题。(2) 尽管52例患者的样本量是我们能查阅到的较大样本, 在对临床特征进行分析时, 亚组间的样本量不足, 因此得出结论也可能会有偏差。目前本研究团队正在进行关于rHGG化疗以及合并软脑膜播散患者开展鞘注化疗联合化疗的前瞻性研究, 希望能验证本研究结果。(3) 近些年来, 尤其是2021年新版胶质瘤分类指南将组织病理和分子病理进行整合推出了整合诊断, 但由于本研究纳入患者的横跨年度较长, 多数患者无法获得或者按照新的13项分子病理检测来进行新的分类判断, 因此分级还是沿用了传统的组织病理分级标准, 实时性不足。

综上所述, CE方案可作为s/rHGG的一种挽救治疗方式, 能够实现这部分患者的生存获益。对于合并软脑膜播散的患者在CE方案基础上联合鞘注化疗也观察到了获益的趋势。CE方案的大部分不良反应是可接受的。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 参与构思与设计为康勋、李文斌, 资料收集与分析为王亚丽、王策、康庄、陈峰、林艺, 论文撰写与修订为康勋、王亚丽、张波涛、杨守博

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8): 1231-1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
- [ 2 ] Le Rhun E, Preusser M, Roth P, et al. Molecular targeted therapy of glioblastoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 80: 101896. DOI: 10.1016/j.ctrv.2019.101896.
- [ 3 ] Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. effect of tumor-treating fields plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(23): 2306-2316. DOI: 10.1001/jama.2017.18718.
- [ 4 ] 刘岩红. 脑胶质瘤诊疗规范(2018年版) [J]. *中华神经外科杂志*, 2019, 35(3): 23. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2019.03.001.
- [ 5 ] Watanabe K, Kanaya H, Fujiyama Y. Combination chemotherapy using carboplatin (JM-8) and etoposide (JET therapy) for recurrent malignant gliomas: a phase II study[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2002, 144(12): 1265-1270. DOI: 10.1007/s00701-002-1023-5.
- [ 6 ] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System[S]. 4th ed. updated ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2016.
- [ 7 ] Chukwueke UN, Wen PY. Use of the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice[J]. *CNS Oncol*, 2019, 8(1): CNS28. DOI: 10.2217/cns-2018-0007.
- [ 8 ] Arakawa Y, Mizowaki T, Murata D, et al. Retrospective analysis of bevacizumab in combination with ifosfamide, carboplatin, and etoposide in patients with second recurrence of glioblastoma[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2013, 53(11): 779-785. DOI: 10.2176/nmc.0a2013-0211.
- [ 9 ] Tonder M, Weller M, Eisele G, et al. Carboplatin and etoposide in heavily pretreated patients with progressive high-grade glioma[J]. *Chemotherapy*, 2014, 60(5-6): 375-378. DOI: 10.1159/000440678.
- [ 10 ] Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, et al. Bevacizumab (Avastin (R)) in cancer treatment: a review of 15 years of clinical experience and future outlook[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 86: 102017. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102017.
- [ 11 ] Lu KV, Bergers G. Mechanisms of evasive resistance to anti-VEGF therapy in glioblastoma[J]. *CNS Oncol*, 2013, 2(1): 49-65. DOI: 10.2217/cns.12.36.
- [ 12 ] 李文斌, 蔡莺, 石蕊, 等. 贝伐珠单抗辅助治疗恶性胶质瘤的临床研究[J]. *中华神经外科杂志*, 2013, 29(11): 1090-1092. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2013.11.005.  
Li WB, Cai Y, Shi R, et al. Upfront bevacizumab before radiotherapy for malignant glioma patients with severe neurological impairment[J]. *Chinese Journal of Neurosurgery*, 2013, 29(11): 1090-1092.
- [ 13 ] Perry JR, Belanger K, Mason WP, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(12): 2051-2057. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5520.
- [ 14 ] 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.
- [ 15 ] Noh JH, Lee MH, Kim WS, et al. Optimal treatment of leptomeningeal spread in glioblastoma: analysis of risk factors and outcome[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015, 157(4): 569-576. DOI: 10.1007/s00701-015-2344-5
- [ 16 ] Zhao KH, Zhang C, Li WB, et al. Antiglioma effects of cytarabine on leptomeningeal metastasis of high-grade glioma by targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 1905-1915. DOI: 10.2147/DDDT.S135711. eCollection 2017.
- [ 17 ] Mandel JJ, Yust-Katz S, Cachia D, et al. Leptomeningeal dissemination in glioblastoma; an inspection of risk factors, treatment, and outcomes at a single institution[J]. *J Neurooncol*, 2014, 120(3): 597-605. DOI: 10.1007/s11060-014-1592-1.

(收稿日期: 2023-05-30)

(本文编辑: 赵金鑫)