

· 论 著 ·

# 影像生物标志物联合贝伐珠单抗在胶质母细胞瘤诊治中的价值

王翠英<sup>1</sup>, 张文燕<sup>1</sup>, 赵宝帅<sup>2</sup>, 崔静<sup>2</sup>, 景岳<sup>1</sup>

1. 衡水市第四人民医院肿瘤内科, 河北 衡水 053000; 2. 哈励逊国际和平医院耳鼻喉科, 河北 衡水 053000

**摘要:** **目的** 研究影像生物标志物联合贝伐珠单抗在胶质母细胞瘤诊断及治疗中的应用及其价值。**方法** 选取 2011 年 1 月至 2013 年 6 月在衡水市第四人民医院和哈励逊国际和平医院住院并接受手术治疗的胶质母细胞瘤患者 38 例, 随机分为两组。术后两组均给予放疗, 同时观察组 20 例同步采用静脉滴注贝伐珠单抗进行治疗, 对照组 18 例同步采用口服替莫唑胺治疗。对比分析两组患者在不同时相( $T_0$ 、 $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ )的相对脑血容量(rCBV, 动态磁敏感对比磁共振成像检查获得)、容积转换常数( $K^{trans}$ , 磁共振动态增强成像检查获得)和<sup>18</sup>氟标记的半乳糖化精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸多肽正电子发射断层显像扫描获得的最大标准摄取值( $SUV_{max}$ )、平均标准摄取值( $SUV_{mean}$ )和靶比值(T/NT)等各指标的变化, 并分析两组患者的疗效及中位无进展生存期(PFS)、总体生存期(OS)。**结果**  $T_0$ 时, 两组间 rCBV、 $K^{trans}$ 、 $SUV_{mean}$ 、 $SUV_{max}$  和 T/NT 水平比较, 差异无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ ); 随着  $T_0 \rightarrow T_1 \rightarrow T_2 \rightarrow T_3$  的时间推移, 两组 rCBV、 $K^{trans}$ 、 $SUV_{mean}$ 、 $SUV_{max}$  和 T/NT 水平呈降低趋势, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 且  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$  时观察组各指标水平均低于对照组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。在随访 6、12 和 24 个月时, 观察组患者的客观缓解率(ORR)均较对照组有所提高, 但差异无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ )。观察组患者的中位 PFS 为 14.1 个月, 明显高于对照组的 8.4 个月( $P < 0.05$ )。两组患者的中位 OS 相当( $P > 0.05$ )。**结论** 观察影像生物标志物的改变, 可对胶质母细胞瘤患者的病情做出较为准确的评估。同时联合贝伐珠单抗治疗, 可一定程度延长胶质母细胞瘤患者的生存期。

**关键词:** 影像生物标志物; 贝伐珠单抗; 胶质母细胞瘤; 生存期

中图分类号: R 739.41 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2017)04-0437-04

## Application value of imaging biomarker combined with bevacizumab in the diagnosis and treatment of glioblastoma

WANG Cui-ying\*, ZHANG Wen-yan, ZHAO Bao-shuai, CUI Jing, JING Yue

\* Department of Oncology, Fourth People's Hospital of Hengshui City, Hengshui, Hebei 053000, China

Corresponding author: ZHANG Wen-yan, E-mail: zhangwenyan@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the application of imaging biomarker combined with bevacizumab in the diagnosis and treatment of glioblastoma and its clinical value. **Methods** A total of 38 patients with glioblastoma who admitted in Fourth People's Hospital of Hengshui City and Harrison International Peace Hospital between January 2011 and June 2013 and received surgical treatment were selected. The patients were randomly divided into observation group ( $n = 20$ ) and control group ( $n = 18$ ). Radiotherapies after operation were given in both two groups. On the basis of concurrent radiotherapy, intravenous infusion of bevacizumab was given in observation group, and oral temozolomide was given in control group. The changes of relative brain blood volume (rCBV, from dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging, DSC-MRI), volume transfer constant ( $K^{trans}$ , from dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI), and maximum standard uptake value ( $SUV_{max}$ ), average standard uptake value ( $SUV_{mean}$ ) and tumor/non tumor (T/NT) (from <sup>18</sup>Fluoro-labeled galactose Arg-Gly-Asp peptide positron emission tomography, <sup>18</sup>F-Galacto-RGD PET) in different phases ( $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ ) were compared between two groups. The therapeutic effect, median progression free survival (PFS) time and overall survival (OS) time in two groups were analyzed. **Results** There were no significant differences in the levels of rCBV,  $K^{trans}$ ,  $SUV_{mean}$ ,  $SUV_{max}$  and T/NT at  $T_0$  phase between two groups (all  $P > 0.05$ ). As the time of  $T_0 \rightarrow T_1 \rightarrow T_2 \rightarrow T_3$

went on, the levels of rCBV,  $K^{trans}$ ,  $SUV_{mean}$ ,  $SUV_{max}$  and T/NT presented a decreasing trend ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), and they at  $T_1$ ,  $T_2$  and  $T_3$  phases in observation group were all significantly lower than those in control group (all  $P < 0.05$ ). Objective remission rates (ORRs) at 6-, 12- and 24-month of follow-up in observation group were all slightly higher than those in control group, but there were no significant differences in them (all  $P > 0.05$ ). The median PFS in observation group was 14.1 months which significantly increased compared with that (8.4 months) in control group ( $P < 0.05$ ). The median OS were similar between two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The observation of imaging biomarker changes can make a more accurate assessment of the patient's condition of glioblastoma, and they combined with bevacizumab therapy can prolong the survival time of patients with glioblastoma.

**Key words:** Imaging biomarker; Bevacizumab; Glioblastoma; Survival period

胶质母细胞瘤多发生于成年人中,又被称之为多形胶质母细胞瘤,是一种侵袭性非常强的恶性肿瘤。WHO 中枢神经系统肿瘤分类中,胶质母细胞瘤属第 IV 级,发生在神经外胚叶组织,是星形细胞瘤恶化产生<sup>[1-2]</sup>,患者病情发展往往非常迅速,病死率极高。胶质母细胞瘤发病率占胶质瘤的 54%,是一种特别常见、恶性程度极高的中枢神经系统原发性恶性上皮性肿瘤<sup>[3]</sup>。故提高对其的诊断及临床治疗水平,以改善患者的预期寿命及生活质量有着至关重要的临床意义。胶质母细胞瘤的组织形态具有多样性,治疗难度较高<sup>[4]</sup>。大部分原发性胶质母细胞瘤患者的预期寿命甚至不超过 1 年,只有极少数患者能够存活超过 3 年以上。目前针对性治疗大部分是手术切除,同时行化疗和放疗,但目前的手术方法很难彻底清除肿瘤,这就造成了该病容易复发的现象。所以对患者的病情进行评估,同时密切检测是否出现术后复发十分重要。影像生物标志物是目前比较先进的一种诊断方法<sup>[5-6]</sup>。大量研究表明,贝伐珠单抗可以结合血管内皮生长因子,具有抗肿瘤作用,可以有效控制血管发生异常,或者改变血管的通透性。目前已有大量研究探讨胶质母细胞瘤的治疗方案,但关于影像生物标志物和贝伐珠单抗相结合用于其诊断、治疗的研究较少。本研究对比两种方案,观察影像生物标志物联合贝伐珠单抗在诊断和治疗胶质母细胞瘤上的应用价值,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1 月至 2013 年 6 月在衡水市第四人民医院和哈励逊国际和平医院住院并接受手术治疗的胶质母细胞瘤患者 38 例为研究对象。按照随机数表法分为两组:观察组和对照组。观察组 20 例,男 15 例,女 5 例;年龄 18 ~ 70 ( $48.5 \pm 6.4$ ) 岁;病灶部位:2 例位于左顶叶,4 例左额叶,4 例右额叶,10 例右颞叶。对照组 18 例,男 12 例,女 6 例;年龄 20 ~ 68 ( $49.6 \pm 5.6$ ) 岁;病灶部位:4 例位于左顶叶,3 例左额叶,3 例右额叶,8 例右颞叶。两组

患者的年龄、性别和病灶部位等比较差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准<sup>[7]</sup>:患者年龄满 18 周岁;Karnofsky (KPS) 评分  $\geq 70$  分;经病理学诊断确诊为胶质母细胞瘤 WHO/IV 级;肿瘤的位置在幕上,通过 MRI 观察发现,患者手术后体内还残存有肿瘤,且大小不及术前的四分之一;手术完成后,患者已经完全恢复,并且生命体征比较稳定。排除标准:近 3 年内有恶性肿瘤病史;肿瘤位置在幕下或颅顶,反复发作,或具有多个病灶的恶性胶质瘤;曾在头部或者颈部,采用肿瘤增敏等放疗或有过化疗史;心脏、肺、肝或肾功能等出现问题的患者。

1.3 研究方法 38 例患者均接受手术切除治疗,在手术完成后 3 到 5 周内开始接受以下治疗:对照组患者采用替莫唑胺治疗,观察组患者采用贝伐珠单抗治疗。(1)同步放化疗阶段<sup>[8]</sup>:放疗 1 次/d,每周 5 d,共治疗 6 周,每次放疗剂量为 2 Gy,总剂量达 60 Gy 即可。对照组患者在接受放疗的第 1 天至最后 1 天,需按照  $75 \text{ mg/m}^2$  的剂量每天口服替莫唑胺,口服替莫唑胺时间  $< 49 \text{ d}$ 。观察组患者,从接受放疗后的第 4 周开始,以 28 d 为 1 个治疗周期,在这个周期内的第 1 天和第 15 天,按照  $10 \text{ mg/kg}$  的剂量给予静脉滴注贝伐珠单抗。(2)下一个阶段是辅助治疗:开始辅助治疗的第 1 天到第 5 天,对照组患者开始口服替莫唑胺,每 28 d 为 1 个治疗周期,在第 1 个周期内每日口服剂量为  $150 \text{ mg/m}^2$ ,之后患者如未出现与治疗相关的并且  $> 2$  级的不良反应,可将替莫唑胺的每日口服量增为  $200 \text{ mg/m}^2$ 。观察组患者的治疗周期也是 28 d,选择每个周期的第 1 天和第 15 天,以  $10 \text{ mg/kg}$  的剂量给予患者静脉滴注贝伐珠单抗。在放疗完成后,两组的辅助治疗均持续 6 个周期。在辅助治疗期间,如果患者出现不可耐受且与治疗有关的毒副作用,或病情出现新发展,则应立即停止用药。从患者接受放化疗前 5 d 开始到接受药物治疗后的第 7 周,共分为  $T_0$  (基线期:放化疗开始前 5 d)、 $T_1$  (开始接受药物治疗前 3 d)、 $T_2$  (药物治疗开始后 1 周) 和  $T_3$  (药

物治疗开始后 7 周)四个时期。在四个不同时期内,对两组患者以下几项指标进行对比:动态磁敏感对比磁共振成像(DSC-MRI)检查提示的相对脑血容量(rCBV)、磁共振动态增强成像(DCE-MRI)检查提示的容积转运常数( $K^{trans}$ )以及对患者进行颅脑<sup>18</sup>氟标记的半乳糖化精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸多肽正电子发射断层显像(<sup>18</sup>F-Galacto-RGD PET)扫描,推算出患者的最大标准摄取值(SUV<sub>max</sub>)、平均标准摄取值(SUV<sub>mean</sub>)和靶比值(T/NT)。通过 EORTC QLQ-C30 问卷对患者进行随访。对比两组患者在治疗结束后 6、12 和 24 个月内的随访复查结果。

1.4 疗效评定标准 根据随访复查结果,治疗完成后,若患者肿瘤病灶完全清除,且未产生新的病灶,为完全缓解(CR);若病灶未完全消失,且病灶的截面积总和较治疗前减少一半以上,为部分缓解(PR);若随访期间又有新的病灶产生,或病灶最大径的总和较之前加大了 25% 以上,为疾病进展(PD);若患者病灶总截面积的减少幅度低于 50%,或病灶最大径之和大于 25%,为疾病稳定(SD)。PR 与 CR 之和被称为客观缓解率(ORR),开始对肿瘤进行治疗到肿瘤出现继发性生长的时间跨度称为无进展生存期(PFS),总体生存期称之为 OS。结合影像生物标志物的改变

来分析比较两组患者的中位 PFS 和中位 OS。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。所有计量资料均采用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较用成组 *t* 检验;不同时相比较采用重复测量资料的方差分析;中位数(*M*)的比较采用符号秩和检验;计数资料采用率(%)表示,行确切概率法。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者不同时相影像生物标志物变化分析 基线期,即 T<sub>0</sub> 时刻,两组间 rCBV、 $K^{trans}$ 、SUV<sub>mean</sub>、SUV<sub>max</sub> 和 T/NT 水平比较,差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ );随着 T<sub>0</sub>→T<sub>1</sub>→T<sub>2</sub>→T<sub>3</sub> 的时间推移,两组 rCBV、 $K^{trans}$ 、SUV<sub>mean</sub>、SUV<sub>max</sub> 和 T/NT 水平呈降低趋势,差异有统计学意义( $P < 0.01, P < 0.05$ ),且 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub> 时观察组各指标水平均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 1、表 2。

2.2 两组患者治疗效果对比 在完成治疗后,对两组患者进行随访并比较治疗效果,结果发现观察组的 ORR 在随访 6、12、24 个月时均较对照组有所提高,但差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 3。

2.3 两组患者中位 PFS 和中位 OS 比较 完成治疗

表 1 两组患者不同时相 rCBV 和  $K^{trans}$  的水平变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

时相	rCBV		$K^{trans}$ (/min)		$P_1$ 值	$P_2$ 值
	观察组 (n=20)	对照组 (n=18)	观察组 (n=20)	对照组 (n=18)		
T <sub>0</sub>	2.223 ± 0.332	2.259 ± 0.315	0.136 ± 0.045	0.141 ± 0.027	0.161	0.218
T <sub>1</sub>	1.875 ± 0.309	2.018 ± 0.323	0.111 ± 0.036	0.135 ± 0.025	0.026	0.016
T <sub>2</sub>	1.501 ± 0.274	1.806 ± 0.322	0.098 ± 0.021	0.124 ± 0.026	0.035	0.009
T <sub>3</sub>	1.512 ± 0.341	1.825 ± 0.267	0.098 ± 0.019	0.122 ± 0.023	0.019	0.010
<i>P</i> 值	0.005	0.013	0.006	0.013		

注: $P_1$  为两组 rCBV 水平比较; $P_2$  为两组  $K^{trans}$  水平比较。

表 2 两组患者 SUV<sub>mean</sub>、SUV<sub>max</sub> 和 T/NT 指标对比 (*M*)

时相	SUV <sub>mean</sub>		SUV <sub>max</sub>		T/NT		$P_1$ 值	$P_2$ 值	$P_3$ 值
	观察组 (n=20)	对照组 (n=18)	观察组 (n=20)	对照组 (n=18)	观察组 (n=20)	对照组 (n=18)			
T <sub>0</sub>	0.721	0.749	1.973	1.978	20.43	21.65	0.392	0.203	0.115
T <sub>1</sub>	0.527	0.598	1.721	1.834	15.21	16.38	0.023	0.021	0.032
T <sub>2</sub>	0.359	0.412	1.418	1.496	11.92	12.86	0.019	0.031	0.016
T <sub>3</sub>	0.346	0.401	1.411	1.465	11.83	12.32	0.036	0.011	0.014
<i>P</i> 值	0.009	0.005	0.012	0.015	0.004	0.005			

注: $P_1$  为两组 SUV<sub>mean</sub> 水平比较; $P_2$  为两组 SUV<sub>max</sub> 水平比较; $P_3$  为两组 T/NT 水平比较。

表 3 两组患者治疗效果对比 例(%)

项目	随访 6 个月		随访 12 个月		随访 24 个月	
	观察组 (n=20)	对照组 (n=18)	观察组 (n=19)	对照组 (n=15)	观察组 (n=15)	对照组 (n=11)
CR	2(10.00)	0	0	0	0	0
PR	5(25.00)	5(27.78)	5(26.32)	2(13.33)	4(26.67)	0
SD	9(45.00)	7(38.89)	7(36.84)	3(20.00)	2(13.33)	2(18.18)
PD	4(20.00)	6(33.33)	7(36.84)	10(66.67)	9(60.00)	9(81.82)
ORR	7(35.00)	5(27.78)	5(26.32)	2(13.33)	4(26.67)	0

后随访观察并比较两组患者的生存期,结果发现观察组患者的 PFS 为 12.1~16.1 个月,中位 PFS 为 14.1 个月;OS 为 13.1~26.5 个月,中位 OS 为 16.2 个月。对照组患者的 PFS 为 7.1~10.3 个月,中位 PFS 为 8.4 个月;OS 为 14.7~24.6 个月,中位 OS 为 16.3 个月。两组患者的中位 OS 比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ );观察组的中位 PFS 高于对照组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

### 3 讨论

在中枢神经系统恶性肿瘤中,恶性胶质母细胞瘤是最常见的一种,目前主要通过手术进行切除,然后进行放化疗,但是这些措施都不太理想。研究表明胶质母细胞瘤具有浸润性和膨胀性生长特点,可导致治疗后仍会有很高的复发率,患者的预后一般都较差<sup>[9-11]</sup>。有资料显示,胶质母细胞瘤患者的中位生存期最长 14.6 个月,如果治疗后复发,其中位生存期甚至不到 6 个月。如何延长胶质母细胞瘤患者的生存期一直以来都是临床上的难题。<sup>18</sup>F-Galacto-RGD 是成功应用于人体的<sup>18</sup>F 标记肽类 PET 示踪剂,其对脑胶质瘤、头颈部鳞状细胞癌、乳腺癌、黑色素瘤等恶性肿瘤的检出率达 80%~100%,在肿瘤的诊断中具有一定价值。贝伐珠单抗能够破坏和阻止肿瘤细胞的扩散,使患者的病灶面积变小<sup>[12-15]</sup>。

本研究分析影像生物标志物联合贝伐珠单抗在胶质母细胞瘤的诊断和治疗中的作用,结果发现,随着时间的推移( $T_0 \rightarrow T_1 \rightarrow T_2 \rightarrow T_3$ ),两组患者治疗后的 rCBV、 $K^{trans}$ 、 $SUV_{mean}$ 、 $SUV_{max}$  和 T/NT 均逐步降低,且各时相使用贝伐珠单抗的观察组各项指标水平均低于对照组,提示治疗后影像生物标志物在肿瘤部位的摄取由高逐渐减低,表明治疗有效,且观察组的作用优于对照组。接受治疗后的生存期对比显示,观察组的中位 PFS 为 14.1 个月,明显高于对照组的 8.4 个月,然而两组的中位 OS 无明显差异。本研究观察组部分患者出现了不良反应,但均未超出耐受范围,不会导致对该组患者治疗效果的影响。治疗后 6、12 和 24 个月观察组的 ORR 均较对照组有所提高,但差异无统计学意义,可能与本研究样本量过小的局限性有关,有待今后扩大样本量进一步观察。

综上所述,观察影像生物标志物的改变,可以对胶质母细胞瘤患者的病情做出较为准确的评估、帮助医生更好地判断患者的病情。同时联合贝伐珠单抗治疗,可一定程度延长患者的生存期,此方法对胶质

母细胞瘤患者的临床治疗具有重要的意义。

### 参考文献

- [1] Sanghera P, Perry J, Sahgal A, et al. Pseudoprogression following chemoradiotherapy for glioblastoma multiforme [J]. *Can J Neurol Sci*, 2010, 37(1): 36-42.
- [2] Ajaz M, Jefferies S, Brazil L, et al. Current and investigational drug strategies for glioblastoma [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2014, 26(7): 419-430.
- [3] Brower JV, Clark PA, Lyon W, et al. MicroRNAs in cancer: glioblastoma and glioblastoma cancer stem cells [J]. *Neurochem Int*, 2014, 77: 68-77.
- [4] Johnson LA, Scholler J, Ohkuri T, et al. Rational development and characterization of humanized anti-EGFR variant III chimeric antigen receptor T cells for glioblastoma [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(275): 275ra22.
- [5] Pointer KB, Clark PA, Zorniak M, et al. Glioblastoma cancer stem cells: Biomarker and therapeutic advances [J]. *Neurochem Int*, 2014, 71: 1-7.
- [6] Kickingreder P, Wiestler B, Burth S, et al. Relative cerebral blood volume is a potential predictive imaging biomarker of bevacizumab efficacy in recurrent glioblastoma [J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(8): 1139-1147.
- [7] 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.
- [8] Chamberlain MC. Bevacizumab for the treatment of recurrent glioblastoma [J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2011, 5: 117-129.
- [9] Fine HA. Bevacizumab in glioblastoma--still much to learn [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(8): 764-765.
- [10] Napolitano M, Vaz G, Lawson TM, et al. Glioblastoma surgery with and without intraoperative MRI at 3.0T [J]. *Neurochirurgie*, 2014, 60(4): 143-150.
- [11] Schucht P, Beck J, Raabe A. Response to: "Maximizing the extent of resection and survival benefit of patients in glioblastoma surgery: High-field iMRI versus conventional and 5-ALA-assisted surgery" [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(4): 604-605.
- [12] Woehrer A, Bauchet L, Barnholtz-Sloan JS. Glioblastoma survival: has it improved? Evidence from population-based studies [J]. *Curr Opin Neurol*, 2014, 27(6): 666-674.
- [13] Mutlu H, Akca Z, Erden A, et al. Lack of sunlight exposure influence on primary glioblastoma survival [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(10): 4165-4168.
- [14] Castro BA, Aghi MK. Bevacizumab for glioblastoma: current indications, surgical implications, and future directions [J]. *Neurosurg Focus*, 2014, 37(6): E9.
- [15] Goey AK, Figg WD. Potential novel role of bevacizumab in glioblastoma and cervical cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15(10): 1296-1298.

收稿日期: 2016-11-27 修回日期: 2016-12-30 编辑: 王国品