

替莫唑胺治疗多形性胶质母细胞瘤及间变性星形细胞瘤的快速卫生技术评估[△]

朱云珊*, 赵紫楠, 朱翊, 张闪闪, 张亚同, 金鹏飞# (北京医院药学部, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 北京 100730)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)09-1098-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.09.015



摘要 目的:基于快速卫生技术评估(HTA)方法,评价替莫唑胺(TMZ)的有效性、安全性和经济性,为临床决策提供循证依据。方法:系统检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库和HTA相关网站及数据库,纳入TMZ治疗多形性胶质母细胞瘤(GBM)及间变性星形细胞瘤(AA)的HTA报告、Meta分析/系统评价及药物经济学研究。检索时间均为建库至2021年7月20日。由2名评价者独立筛选文献、提取数据、评价文献质量、交叉汇总核对,最终对结果进行定性分析与描述。结果:共纳入0篇HTA报告、17篇Meta分析/系统评价和6篇经济学评价。(1)有效性方面,在治疗新诊断GBM和AA中,13项研究结果显示,与单纯放疗比较,TMZ联合/不联合放疗方案更具优势,能够显著延长总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)等;4项研究比较了TMZ单药与单纯放疗方案的有效性,其中1项研究结果显示TMZ在延长OS方面有优势,其余3项研究结果显示两者效果相当,研究结论并不完全统一,需要进一步论证。1项研究结果显示,新诊断GBM使用西仑吉肽方案、贝伐珠单抗联合伊立替康方案联合/不联合TMZ联合放疗方案,在提高生存率方面均优于TMZ联合放疗方案。另1项研究结果显示,新诊断GBM使用贝伐珠单抗联合TMZ或伊立替康治疗相较于TMZ单药治疗可显著提高6个月无进展生存率和延长中位PFS,复发性GBM使用贝伐珠单抗与伊立替康联合治疗相较于TMZ单药和贝伐珠单抗联合TMZ治疗可显著提高6个月无进展生存率。(2)安全性方面,TMZ可能增加患者血液毒性反应,但3—4级严重的血液毒性反应极少发生,大部分患者(包括老年患者)仍然耐受TMZ治疗。(3)经济性方面,2项来自我国的经济性研究结果显示,TMZ联合放疗相较于单独放疗不具有经济性。2项来自其他国家的经济性研究结果显示,TMZ联合放疗相较于单独放疗更有经济性。另2项经济性研究结果显示,与丙卡巴胍、洛莫司汀和长春新碱联合治疗方案及TMZ联合贝伐珠单抗治疗方案相比,TMZ治疗方案更具经济性。结论:GBM和AA使用TMZ联合放疗较单纯放疗具有良好的有效性,TMZ单药治疗与单纯放疗的有效性结论不统一,需要进一步论证;TMZ具有可接受的安全性;经济性结论不完全统一,受区域影响较大,需要进一步论证。

关键词 替莫唑胺;多形性胶质母细胞瘤;间变性星形细胞瘤;有效性;安全性;经济性;快速卫生技术评估

Rapid Health Technology Assessment of Temozolomide in the Treatment of Glioblastoma Multiforme and Anaplastic Astrocytoma[△]

ZHU Yunshan, ZHAO Zinan, ZHU Yi, ZHANG Shanshan, ZHANG Yatong, JIN Pengfei (Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy, safety and economy of temozolomide (TMZ) based on rapid health technology assessment (HTA), so as to provide evidence-based basis for clinical decision. **METHODS:** PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data and websites and databases related to HTA were systematically searched. HTA reports, Meta-analysis/systematic review and pharmacoeconomic studies related to TMZ for glioblastoma (GBM) and anaplastic astrocytoma (AA) were included. The retrieval time was from the establishment of the database to Jul. 20th, 2021. Two reviewers independently screened the literature, extracted and summarized data, evaluated the literature quality, analyzed and described the results with qualitative description method. **RESULTS:** A total of 0 HTA, 17 Meta-analysis/systematic reviews and 6 economic evaluations were included. (1) In terms of effectiveness, in the treatment of newly diagnosed GBM and AA, results of 13 studies showed that TMZ with/without radiotherapy regimen was more advantageous compared with radiotherapy alone, and

△ 基金项目:国家重点研发计划课题(No. 2020YFC2009001)

* 主管药师。研究方向:医院药学。E-mail:qlmgqianyuqianxun@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:j790101@163.com

was able to significantly prolong overall survival (OS), progression-free survival (PFS). Four studies compared the effectiveness of TMZ monotherapy and radiotherapy alone in the treatment of newly diagnosed GBM and AA. Results of one study showed that TMZ had an advantage over radiotherapy in prolonging OS, while the results of the other three studies showed that the effects of the two were comparable, and the conclusions were not completely uniform, which needed to be further verified. Results of one study showed that cilengitide regimen, bevacizumab combined with irinotecan regimen combined with/without TMZ combined with radiotherapy regimen were superior to TMZ combined with radiotherapy regimen in improving the survival rate of newly diagnosed GBM. Another study showed that treatment with bevacizumab combined with TMZ or irinotecan significantly increased the six-month PFS rate and prolonged median PFS compared with TMZ monotherapy for newly diagnosed GBM. Treatment of recurrent GBM with bevacizumab combined with irinotecan significantly increased the six-month PFS rate compared with TMZ monotherapy or bevacizumab combined with TMZ. (2) In terms of safety, TMZ may increase the blood toxicity of patients, yet grade 3 to 4 severe blood toxicity rarely occurred. Most patients (including the elderly) still tolerated TMZ treatment. (3) In terms of economy, two economic studies from China showed that TMZ combined radiotherapy was not economical compared with radiotherapy alone. Two economic studies from other countries showed that TMZ combined radiotherapy was more economical than radiotherapy alone. The results of two other economic studies showed that TMZ regimens were more economical than procarbazine, lomustine plus vincristine and TMZ plus bevacizumab.

CONCLUSIONS: TMZ combined with radiotherapy is more effective than radiotherapy alone in the treatment of GBM and AA, the conclusion on the effectiveness of TMZ monotherapy and radiotherapy alone is not unified, which needs further demonstration. TMZ has acceptable safety. The economic conclusion is not completely unified and is greatly affected by the region, which needs further demonstration.

KEYWORDS Temozolomide; Glioblastoma; Anaplastic astrocytoma; Efficacy; Safety; Economy; Rapid health technology assessment

间变性星形细胞瘤(anaplastic astrocytoma, AA)和胶质母细胞瘤均属于中枢神经系统肿瘤^[1]。AA的恶性程度高,生物学行为与多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)相似,可以很快转为GBM。GBM是临床上较常见的颅脑胶质瘤。据报道,GBM约占原发性脑肿瘤的40%^[2];由星形细胞瘤恶化演变而来,在星形细胞瘤中恶性程度最高^[3]。全球每年每10万人中约有2.5例GBM患者发病,且该病发生概率经流行病学证实正在逐渐升高,目前诊断为GBM的患者中位年龄约为64岁,并随着年龄增长,发病率会持续升高^[4]。目前,中枢神经系统肿瘤的标准治疗方法是对肿瘤病灶和边缘组织进行最大安全的外科手术切除和常规分割法局部放疗,但细胞瘤多以浸润性方式生长,具有很高的转移性和复发性,因此,手术及放疗难以根治病灶组织,需要替莫唑胺(temozolomide, TMZ)贝伐珠单抗、伊立替康、洛莫司汀+丙卡巴肼+长春新碱(PCV方案)、亚硝基脲、铂类化疗药等进行辅助化疗^[5]。但对于GBM患者尤其是老年患者,目前一线用药仍是TMZ。TMZ为口服烷化剂类抗肿瘤药,在体循环生理pH状态下,迅速转化为活性产物3-甲基-(三嗪-1-基)咪唑-4-甲酰胺(MTIC)。MTIC的细胞毒作用主要表现为DNA分子上鸟嘌呤第6位氧原子的烷基化以及第7位氮原子的烷基化,通过甲基化加成物的错配修复,发挥细胞毒作用。TMZ口服后吸收迅速,最快在服药后20 min可达血药峰浓度(平均时间为0.5~1.5 h),生物利用度接近100%,且易透过血脑屏障进入脑脊液^[6]。尽管GBM及AA已有多种治疗方法,但全球范围内该类患者预后效果仍很差,预期中位生存期为15个月,2年生生存率为27%,5年生生存率勉强达到10%^[7-8]。因此,需要更多关注并探讨治疗GBM及AA的方法。

卫生技术评估(health technology assessment, HTA)指对某

种卫生技术的技术特性、临床安全性、有效性、经济学特性和社会适应性进行的全面评估活动。本研究利用循证医学和卫生经济学的方法,以研究实践为目的简化HTA时长,对TMZ治疗GBM及AA的技术特性、有效性、安全性和经济性进行系统评价,以最佳证据论证方案的可行性,为医疗决策者提供快速的决策价值信息。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究对象:临床诊断为GBM或AA的患者,包括新诊断和复发者。

1.1.2 干预措施:干预组患者使用TMZ单药作为化疗药治疗,剂量和疗程不限。

1.1.3 对照措施:安慰剂、放疗、其他阳性对照药物单药或其他阳性对照药物联合治疗,剂量和疗程不限。

1.1.4 结局指标:总生存期(OS);生存率;中位生存期;无进展生存期(PFS);无进展生存率;中位PFS;总有效率;临床缓解率;肿瘤进展时间(TTP);生活质量。

1.1.5 研究类型:HTA报告、Meta分析/系统评价和药物经济学研究;同一作者或其研究团队发表的相近文献仅纳入最近发表的一篇;发表语言为中文或英文。

1.1.6 排除标准:普通综述;干预措施/对照措施不符合标准;文献内容与本研究无关;无法获得全文及重复发表的文献;会议摘要;学位论文。

1.2 检索策略

以“替莫唑胺”“Temozolomide”“8-Carbamoyl-3-methylimidazo(5,1-d)-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one”和“Methazolastone”等中英文主题、自由关键词,加以手工辅助检索

PubMed, Embase, the Cochrane Library、中国知网 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data)、国际卫生技术评估协会 (HTAi)、国际卫生技术评估机构网络 (INAHTA) 和国际卫生保健技术评估协会 (ISTAHC) 等中英文数据库及国内外 HTA 相关机构的官方网站。为了获取更全面的相关研究,检索时间均为建库至 2021 年 7 月 20 日。

1.3 文献筛选、数据提取

由 2 名研究者独立根据纳入标准和排除标准交叉核对筛选相关文献,并使用预先设计的数据提取表对纳入的研究进行数据提取。其中有效性与安全性的基本特征和研究结果包括纳入的研究 (第一作者及发表年份)、纳入研究数、研究方法、患者数、患者种类、干预措施、对照措施、结局指标、有效性结论及安全性结论;经济性研究基本特征和研究结果包括纳入的研究 (第一作者及发表年份)、国家、研究角度、分析方法、患者种类、病例数、研究年限、干预措施、对照措施。如遇分歧,与第 3 名研究者协商解决。

1.4 质量评价

采用“A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2” (AMSTAR 2) 量表进行 Meta 分析或系统评价的质量评价;采用“Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards” (CHEERS) 量表进行经济学研究的质量评价;采用 INAHTA 制定的“HTA checklist”评价 HTA 报告质量。

1.5 证据合成与分析

根据研究类型,采用描述性分析方式汇总纳入文献中的研究结论。

2 结果

2.1 文献检索与筛选结果

根据检索策略,初步检索到文献 687 篇,剔除后剩余 476 篇,阅读摘要和题目后得到 90 篇,进一步阅读全文后最终纳入 0 篇 HTA 报告、17 篇 Meta 分析/系统评价^[9-25] 和 6 篇药物经济学研究^[26-31],见图 1。

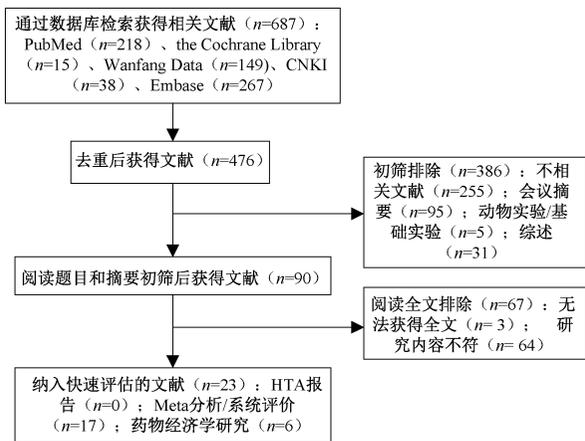


图 1 文献检索与筛选流程

Fig 1 Literature retrieval and screening process

2.2 纳入文献的基本特征与质量评价

纳入文献的基本特征与质量评价见表 1—2。17 篇 Meta 分析/系统评价文献中,除 5 篇网状 Meta 分析^[10-11,18-19,21]外,对其余文献进行质量评价,1 篇文献^[15]的 AMSTAR 2 量表评

分为中等,11 篇文献^[9,12-14,16-17,20,22-25]的 AMSTAR 2 量表评分极低;6 篇经济学研究^[26-31]的 CHEERS 量表评分为 11.0~17.5 分。

2.3 临床有效性评价

纳入的 17 篇 Meta 分析/系统评价均分析了 TMZ 的临床有效性及相关结局指标。

2.3.1 TMZ 对新诊断 GBM 的有效性评价:13 项研究^[9-16,18-21,23]对 TMZ 治疗新诊断 GBM 的有效性进行了评价,其中 11 项研究^[9-15,18-20,23]结果显示,放疗联合 TMZ 治疗方案较单纯放疗方案更有生存优势;1 项研究^[16]结果显示,TMZ 单药治疗方案较单纯放疗方案更有生存优势;1 项研究^[21]结果显示,西仑吉肽方案、贝伐珠单抗结合伊立替康方案结合或不结合 TMZ 联合放疗方案较 TMZ 联合放疗方案更有生存优势。

(1) OS。①2 项研究^[10-11]均根据直接和间接比较证据合并并进行网状 Meta 分析。1 项研究^[10]通过对 OS 的有效性进行排序,证明 TMZ 伴随和辅助放疗的排序高于 TMZ、放疗。另 1 项研究^[11]中,在 OS 方面,中度大分割放疗 (3 周) 联合 TMZ 和辅助 TMZ 分别以 81.0% 和 99.1% 的概率成为最佳和次佳辅助治疗选择。②4 项研究^[12-13,15,23]对比了 TMZ 联合放疗与单纯放疗的 OS,综合 4 项研究结果,与单纯放疗相比,放疗联合 TMZ 治疗新诊断的 GBM 患者有明显的生存优势,可显著延长 OS,差异有统计学意义 ($RR = 2.93, 95\% CI = 2.29 \sim 3.75, P < 0.000 01$ ^[12]; $HR = 0.63, 95\% CI = 0.52 \sim 0.76, P < 0.000 01$ ^[13]; $HR = 0.59, 95\% CI = 0.48 \sim 0.72, P < 0.000 01$ ^[15]); 18 个月 OS: $RR = 2.46, 95\% CI = 1.11 \sim 5.46, P = 0.03$ ^[23]; 24 个月 OS: $RR = 2.88, 95\% CI = 1.95 \sim 4.25, P < 0.000 01$ ^[23])。③1 项研究^[19]根据直接和间接比较证据合并并进行网状 Meta 分析,有效性排序从高至低分别为大分割放疗结合 TMZ 治疗、大分割放疗、单独 TMZ 治疗、标准放疗,其中最优治疗方案为大分割放疗结合 TMZ 治疗方案。④1 项研究^[16]中,与单纯放疗相比,TMZ 单药治疗可延长 OS,差异有统计学意义 ($HR = 0.86, 95\% CI = 0.74 \sim 1.00, P = 0.05$),提示 TMZ 单药治疗在改善 OS 方面比单纯放疗优越。但另 1 项研究^[19]中的传统 Meta 分析结果显示,标准放疗与大分割放疗、单独 TMZ 治疗方案在 OS 方面的差异无统计学意义 ($P > 0.05$);大分割放疗与单独 TMZ 治疗、短期放疗方案在 OS 方面的差异也无统计学意义 ($P > 0.05$)。因此, TMZ 单药治疗对比单纯放疗在改善 OS 方面的结论并不统一,有待进一步论证。

(2) 生存率。①1 项研究^[9]中,放疗联合 TMZ 与单纯放疗的 6 个月生存率比较,差异无统计学意义 ($OR = 0.690, 95\% CI = 0.471 \sim 1.011, P = 0.057$);放疗联合 TMZ 的 1 年生存率高于单纯放疗,差异有统计学意义 ($OR = 0.469, 95\% CI = 0.237 \sim 0.928, P = 0.030$)。②1 项研究^[13]结果显示,与单纯放疗相比,放疗辅助 TMZ 可显著提高 2 年生存率,差异有统计学意义 ($RR = 3.25, 95\% CI = 2.13 \sim 4.94, P < 0.000 01$)。③1 项研究^[14]中,放疗联合 TMZ 治疗的 0.5 年和 1 年生存率分别为 80.2%~95.0% 和 20.0%~61.1%,单纯放疗分别为 8.3%~84.2% 和 5.0%~50.6%,提示与单纯放疗相比,放疗联合 TMZ 治疗有更高的生存率。④1 项研究^[18]根据直接和间接证据合并并进行网状 Meta 分析,24 个月总生存率有效性排序从高至低分别为早期方案、标准方案、单独放疗。⑤1 项研究^[20]中,

表 1 纳入的 Meta 分析/系统评价的基本特征及结论

Tab 1 Basic characteristics and conclusions of included Meta-analysis/systematic review

文献	患者人群	研究方法	纳入研究数/项	病例数	干预措施	对照措施	结局指标
Feng 等(2017年) ^[9]	新诊断的 GBM	Meta 分析	5	843	放疗联合 TMZ	单纯放疗	②③④⑤
Hanna 等(2020年) ^[10]	新诊断的 GBM	网状 Meta 分析	4	1 408	A 组:TMZ;B 组:TMZ 伴随和辅助放疗	B 组:大分割放疗(RT40);C 组:标准放疗(RT60);E 组:贝伐珠单抗联合放疗	①④⑩
Kalra 等(2020年) ^[11]	≥60 岁新诊断的 GBM	网状 Meta 分析	3	1 257	A 组:TMZ;B 组:大分割放疗(3 周放疗)联合 TMZ	C 组:大分割放疗(2 周放疗);D 组:常规放疗(6 周放疗);E 组:大分割放疗(3 周放疗)	①
Wang 等(2015年) ^[12]	新诊断的 GBM	Meta 分析	9	986	放疗联合 TMZ	单纯放疗	①④
Wang 等(2020年) ^[13]	新诊断的 GBM	Meta 分析	5	1 876	放疗辅助 TMZ	单纯放疗	①②
Yang 等(2014年) ^[14]	新诊断的 GBM	系统评价	5	830	TMZ 同步放疗(加辅助 TMZ)	单纯放疗	②③⑤⑥
Yin 等(2013年) ^[15]	≥65 岁新诊断的 GBM	Meta 分析	21	1 765	术后放疗加同期或序贯 TMZ	单纯放疗	①④
Yin 等(2014年) ^[16]	≥65 岁新诊断的 GBM	Meta 分析	5	976	TMZ	单纯放疗	①④⑩
李建民(2013年) ^[17]	新诊断的 AA 和 GBM	网状 Meta 分析	10	472	三维适形放疗联合 TMZ 化疗	单用三维适形放疗	②③⑧
宋向奇等(2017年) ^[18]	>17 岁新诊断的 GBM	网状 Meta 分析	3	918	A 组:标准方案(放疗结合同步 TMZ 治疗和随即辅助 TMZ 治疗);B 组:早期方案(在手术或者活检后早期给予 TMZ 治疗,在标准方案之前增加 1 个新辅助期)	C 组:单纯放疗	②
李梅等(2018年) ^[19]	≥50 岁新诊断的 GBM	网状 Meta 分析	4	1 370	A 组:TMZ;B 组:大分割放疗结合 TMZ 治疗	C 组:标准放疗;D 组:大分割放疗	①
李梅等(2017年)(A) ^[20]	<70 岁新诊断的 GBM	Meta 分析	4	772	放疗联合 TMZ	单纯放疗	⑤
李梅等(2017年)(B) ^[21]	≥18 岁新诊断 GBM	网状 Meta 分析	6	—	A 组:Stupp 方案(TMZ 结合同步放疗和随即辅助 TMZ 治疗)	B 组:西仑吉肽;C 组:贝伐珠单抗结合伊立替康治疗加入 Stupp 方案;D 组:贝伐珠单抗结合伊立替康;E 组:贝伐珠单抗结合 Stupp 方案;F 组:西仑吉肽	②
李梅等(2019年) ^[22]	≥60 岁新诊断的 GBM、AA	系统评价	3	642	TMZ	单纯放疗	①②
王小虎等(2010年) ^[23]	≥18 岁新诊断的 GBM	Meta 分析	5	896	放疗联合 TMZ	单纯放疗	①④⑨
颜元良等(2015年) ^[24]	新诊断的脑胶质瘤(包括 AA 和 GBM)	Meta 分析	9	457	放疗联合 TMZ	单纯放疗	②⑦
颜元良等(2016年) ^[25]	新诊断的 GBM、复发性 GBM	系统评价	54	—	A 组:新诊断的 GBM, TMZ;B 组:复发性 GBM, TMZ	C 组:新诊断的 GBM, 贝伐珠单抗+TMZ;D 组:新诊断的 GBM, 贝伐珠单抗+伊立替康;E 组:复发性 GBM, 贝伐珠单抗;F 组:复发性 GBM, 贝伐珠单抗+TMZ;G 组:复发性 GBM, 贝伐珠单抗+伊立替康	③⑤⑥

注:①OS;②生存率;③中位生存期;④PFS;⑤无进展生存率;⑥中位 PFS;⑦总有效率;⑧临床缓解率;⑨TTP;⑩生活质量;“—”表示无相关数据。

Note:①OS;②survival rate;③median survival time;④PFS;⑤progression free survival rate;⑥median PFS;⑦total effectiveness rate;⑧clinical remission rate;⑨TTP;⑩quality of life;“—” indicates no relevant data.

表 2 纳入的药物经济学研究的基本特征

Tab 2 Basic characteristics of included pharmacoeconomic studies

文献	国家	研究视角	分析方法	患者人群	病例数	研究年限	干预措施
戎佩佩等(2015年) ^[26]	中国	医院(湖北省省级三甲医院)	成本-效果分析	新诊断的 GBM	573	2.3 年	A 组:TMZ 联合放疗;B 组:单纯放疗
Martikainen 等(2005年) ^[27]	芬兰	芬兰医疗保健支付者	成本-效果分析	接受手术和放疗后复发的成年 GBM	—	终身	A 组:TMZ;B 组:PCV 方案
Lamers 等(2008年) ^[28]	奥地利、瑞士、德国、加拿大和荷兰	荷兰、瑞士和加拿大的公共医疗系统	成本-效果分析	新诊断的 GBM	219	终身	A 组:TMZ 联合和辅助放疗;B 组:单纯放疗
Wu 等(2012年) ^[29]	中国	中国医疗体系	成本-效果分析	新诊断的 GBM	—	5 年	A 组:TMZ 联合放疗;B 组:单纯放疗;C 组:放疗联合亚硝基胍
Messali 等(2013年) ^[30]	美国	美国社会	成本-效用分析	新诊断的 GBM	—	5 年	A 组:TMZ 联合放疗;B 组:单纯放疗
Chen 等(2020年) ^[31]	中国	中国社会	成本-效果分析	未切除的 GBM	102	10 年	A 组:TMZ;B 组:TMZ 联合贝伐珠单抗

注:“—”表示无相关数据。

Note:“—” means no relevant data.

TMZ 与单独放疗在 12 个月总生存率($RR=1.22, 95\%CI=1.01\sim 1.47, P=0.04$)、24 个月总生存率($RR=2.65, 95\%CI=1.86\sim 3.78, P<0.01$) 方面的差异均有统计学意义,提示与单纯放疗相比,放疗结合同步和随后辅助 TMZ 治疗提高了 GBM 患者的 12、24 个月总生存率。⑥① 项研究^[21]的网状 Meta 分析结果显示,不同血管抑制剂结合/不结合 Stupp 方案的干预效果均优于 Stupp 方案。24 个月总生存率有效性排序从高至低分别为西仑吉肽方案(1 次 2 000 mg, 1 周 5 次)、贝伐珠单抗结合伊立替康治疗加入 Stupp 方案、贝伐珠单抗结合伊立替康方案、贝

伐珠单抗结合 Stupp 方案、西仑吉肽方案(1 次 2 000 mg, 1 周 2 次)、Stupp 方案。

(3)中位生存期。2 项研究^[9,14]对比了 TMZ 联合放疗与单纯放疗的中位生存期。1 项研究^[9]中,联合治疗组患者的中位生存期为 13.4~19.0 个月,而单纯放疗组为 7.7~17.1 个月。1 项研究^[14]中,联合治疗组患者的中位生存期为 9.4~19.0 个月,而单纯放疗组为 7.3~17.1 个月。综合上述 2 项研究结果,与单纯放疗相比, TMZ 联合放疗能够延长中位生存期。

(4) PFS。①1项研究^[9]结果显示, TMZ联合放疗组患者的PFS为6.3~13.0个月, 而单纯放疗组为5.0~7.6个月。1项研究^[10]中, 高确定性证据表明, 与RT40相比, CRT延长了疾病进展时间, 差异有统计学意义($HR=0.50, 95\%CI=0.41\sim0.61, P<0.0001$)。1项研究^[12]中, 与单纯放疗相比, TMZ联合放疗延长了PFS, 差异有统计学意义($RR=3.52, 95\%CI=2.53\sim4.89, P<0.00001$)。1项研究^[15]中, 与单纯放疗相比, TMZ联合放疗延长了PFS, 差异有统计学意义($HR=0.58, 95\%CI=0.41\sim0.84, P=0.003$)。1项研究^[23]中, 与单纯放疗相比, TMZ联合放疗延长了6个月PFS($RR=1.48, 95\%CI=1.22\sim1.78, P<0.0001$)、12个月PFS($RR=3.07, 95\%CI=2.17\sim4.34, P<0.00001$)、18个月PFS($RR=4.71, 95\%CI=2.51\sim8.84, P<0.00001$)和24个月PFS($RR=7.47, 95\%CI=2.67\sim20.94, P=0.0001$), 差异均有统计学意义。综合上述5项研究结果, 与单纯放疗相比, 联合TMZ治疗可显著改善PFS。②1项研究^[16]的分析结果显示, TMZ单药治疗与单纯放疗在PFS方面的差异无统计学意义($HR=0.98, 95\%CI=0.64\sim1.51, P=0.92$), 非劣效性测试证实了TMZ相较于放疗对老年GBM患者的非劣效性, 由于数据有限, 对此应谨慎解读。

(5) 无进展生存率。1项研究^[9]中, 放疗联合TMZ与单纯放疗在6个月无进展生存率方面的差异无统计学意义($OR=0.429, P=0.052$); 放疗联合TMZ的1年无进展生存率高于单纯放疗, 差异有统计学意义($OR=0.245, P<0.001$)。1项研究^[14]结果显示, 放疗联合TMZ组患者的0.5年无进展生存率为53.9%~78.0%, 而单纯放疗组为5.0%~36.4%。1项研究^[20]结果显示, 放疗联合TMZ组患者的12个月无进展生存率($RR=2.59, 95\%CI=1.53\sim4.40, P=0.0004$)、24个月无进展生存率($RR=6.77, 95\%CI=2.82\sim16.26, P<0.01$)高于单纯放疗组, 差异均有统计学意义。综合上述3项研究结果, 放疗联合TMZ治疗较单纯放疗提高了GBM患者的无进展生存率。

(6) 中位PFS。1项研究^[14]中, 放疗联合TMZ组患者的中位PFS为5.5~13.0个月, 而单纯放疗组为4.4~7.6个月, 提示放疗联合TMZ治疗较单纯放疗延长了患者的中位PFS。

(7) TTP。1项研究^[23]中, 与单纯放疗相比, 放疗联合TMZ治疗的6个月TTP($RR=1.51, 95\%CI=1.07\sim2.13, P=0.02$)、12个月TTP($RR=3.91, 95\%CI=1.59\sim9.61, P=0.003$)更短, 差异均有统计学意义。提示与单纯放疗相比, 放疗联合TMZ治疗可以改善6、12个月TTP。

(8) 生活质量。2项研究报告了与生活质量相关的结局指标。1项研究^[10]纳入的中度确定性证据显示, TMZ组与放疗组患者的3.6或12个月总体生活质量(QoL)评分比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 在沟通缺陷引起的不适方面, 两组患者的差异有统计学意义($P<0.05$), 尤其发生于6~12个月死亡的接受放疗的患者中。1项研究^[16]结果显示, 在认知、角色、身体和情绪功能方面, TMZ组患者与健康相关的QoL评分总体上优于放疗组, 两组患者的整体健康状况相似, 但因为在较长时间点完成的问卷很少, 应谨慎解释结果。

2.3.2 TMZ对新诊断GBM和AA的有效性评价: 3项研究^[17, 22, 24]对TMZ治疗新诊断GBM和AA的有效性均进行了评价, 结果显示, 放疗结合TMZ治疗方案较单纯放疗方案更有生存优势; TMZ单药治疗与单纯放疗有相似的结果, 在OS和

12个月总生存率方面的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

(1) OS。1项研究^[22]结果显示, 在新诊断的GBM和AA患者中, TMZ单药治疗与单纯放疗的OS比较, 差异无统计学意义($HR=0.84, 95\%CI=0.62\sim1.15, P=0.29$)。(2) 生存率。①2项研究^[17, 24]结果显示, 与单纯放疗相比, TMZ联合放疗可提高新诊断GBM和AA患者的1、2、3年生生存率, 1项研究^[17]中, 合并OR分别为3.34($95\%CI=2.15\sim5.18, P<0.00001$)、2.56($95\%CI=1.58\sim4.14, P=0.0001$)、2.81($95\%CI=1.61\sim4.90, P=0.0003$); 1项研究^[24]中, 合并OR分别为2.39($95\%CI=1.50\sim3.81, P=0.72$)、2.20($95\%CI=1.11\sim4.38, P=0.72$)、2.00($95\%CI=0.81\sim4.94, P=0.94$)。②1项研究^[22]中, TMZ单药治疗与单纯放疗的12个月总生存率比较, 差异无统计学意义($RR=1.11, 95\%CI=0.76\sim1.62, P=0.60$)。(3) 中位生存期。1项研究^[17]结果显示, 与单纯放疗相比, 放疗联合TMZ治疗能够延长患者的中位生存期, 差异有统计学意义($OR=8.42, 95\%CI=7.54\sim9.29, P<0.00001$)。(4) 总有效率。1项研究^[24]结果显示, 与单纯放疗相比, TMZ联合放疗可提高总有效率, 差异无统计学意义($OR=3.63, 95\%CI=2.34\sim5.62, P=0.55$)。(5) 临床缓解率。1项研究^[17]结果显示, 与单纯三维适形放疗相比, 放疗联合方案能够提高临床缓解率, 差异有统计学意义($OR=4.20, 95\%CI=2.72\sim6.50, P<0.00001$)。

2.3.3 TMZ对新诊断、复发性GBM的有效性评价: 1项研究^[25]对TMZ治疗新诊断、复发性GBM的有效性均进行了评价。(1) 中位生存期。复发性GBM患者使用TMZ单药、贝伐珠单抗联合伊立替康和贝伐珠单抗化疗的中位生存期均短于新诊断的GBM患者; 各对照组内的中位生存期相近。(2) 中位PFS。在新诊断的GBM患者中, 贝伐珠单抗化疗组、贝伐珠单抗联合TMZ组和贝伐珠单抗联合伊立替康治疗组的中位PFS长于TMZ单药治疗组; 在复发性GBM患者中, 各组患者中位PFS的差异无统计学意义($P>0.05$); 新诊断GBM与复发性GBM患者中位PFS的差异无统计学意义($P>0.05$)。(3) 6个月无进展生存率。在新诊断的GBM患者中, 提高6个月无进展生存率的有效性由高至低排序分别为贝伐珠单抗联合伊立替康、贝伐珠单抗联合TMZ、TMZ单药治疗; 在复发性GBM患者中也有类似的结果, TMZ单药治疗的6个月无进展生存率最低, 贝伐珠单抗联合伊立替康方案优于贝伐珠单抗联合TMZ、贝伐珠单抗单药治疗, 贝伐珠单抗单药治疗方案优于TMZ单药治疗方案。

2.4 临床安全性评价

共11项研究对TMZ的安全性进行了分析。(1) 10项研究^[10, 12, 14-18, 20, 23-24]报告了血液系统相关不良反应, 主要为嗜中性粒细胞减少、白细胞减少、淋巴细胞减少、血小板减少和贫血等。多数研究^[10, 12, 14-18, 20, 24]结果显示, TMZ能增加患者血液系统不良反应的发生风险, 但大多数不良反应可以通过延迟下一个治疗周期或减少给药剂量来控制, 经对症治疗后好转, 大多数患者仍然耐受TMZ治疗。(2) 8项研究血液系统不良事件也极少发生。(3) 1项研究^[13]报告了血液系统并发症, 比单纯放疗比较, 辅助TMZ治疗增加了^[12, 14-18, 20, 24]报告了非血液系统相关不良反应, 如疲劳、无力、头痛、恶心和感染等, 结果显示, TMZ不会增加非血液系统不良反应的发生风险, 严重的非血液系统并发症的发生风险, 但其血液风险并发症通常是可以

耐受的。由此可见, TMZ 对新诊断的 GBM 和 AA 患者具有可接受的安全性特征。

2.5 经济性评价

1 项药物经济学评价^[26]从我国医疗卫生角度分析, 利用成本-效果分析方法, 结果显示, 尽管 TMZ 的应用使得晚期 GBM 患者 OS 显著延长, 但相较于单纯放疗方案, TMZ 联合放疗方案中每例患者的 OS 延长 1 个月, 需多花费人民币 58 959.7 元。根据世界贸易组织推荐的成本-效果阈值分析增量成本-效果比 (ICER) >3 倍人均国内生产总值 (人均 GDP, 以 2013 年湖北省人均 GDP 每月 3 557.2 元计算), 说明与单纯放疗比较, TMZ 联合放疗用于 GBM 不具有成本-效果优势。

1 篇药物经济学评价^[27]从芬兰医疗保健支付者的角度分析, 利用成本-效果分析方法, 采用马尔科夫模型方式, 比较了 TMZ 与 PCV 方案治疗术后复发的 GBM 的经济性。结果显示, 基于芬兰的分析, 在术后复发的 GBM 患者中, TMZ 与 PCV 方案治疗的 ICER 为 32 471 欧元/质量调整生命年 (QALY); 在愿意为每质量调整生命月 (QALM) 支付 5 000、10 000、20 000 欧元的情况下, TMZ 比 PCV 方案分别有约 60%、75%、85% 的概率更具有成本-效果优势。

1 篇药物经济学评价^[28]从公共卫生保健角度, 比较了 TMZ 联合和辅助放疗与单纯初始放疗治疗新诊断 GBM 的成本-效果。结果显示, 与单纯初始放疗相比, TMZ 联合和辅助放疗提高了生存率, 增加了治疗成本, 以荷兰单位成本计算, TMZ 组患者的 ICER 为 37 361 欧元/生命年、34 870 欧元/无进展生命年。根据概率敏感性分析显示, 假设 40 000 欧元为该分析的阈值时, 在每生命年 TMZ 更具经济性的可能性为 55%、在无进展生命年 TMZ 更具经济性的可能性为 64%。

1 篇药物经济学评价^[29]采用马尔科夫模型方式从我国医疗体系角度分析, 比较了 TMZ 联合放疗、放疗、放疗联合亚硝基胍治疗新诊断 GBM 的成本-效果。相对于单纯放疗方案、放疗联合亚硝基胍方案, 放疗联合 TMZ 方案每增加 1 个 QALY 的 ICER 分别为 87 940.6、94 968.3 美元。根据世界卫生组织的建议, 中国支付意愿阈值为 11 034 美元/QALY, 概率敏感性分析结果显示, 放疗联合 TMZ 方案不具有经济性。

1 篇药物经济学评价^[30]从美国社会视角分析, 利用成本-效用分析方法, 采用马尔科夫模型方式, 对标准放疗方案联合原研药 TMZ 和仿制药 TMZ 与单独放疗方案进行比较, 每个 QALY 的 ICER 分别为 102 364 和 8 875 美元。在每个 QALY 的支付意愿阈值为 15 万美元的情况下, TMZ 治疗新诊断的 GBM 具有经济性。

1 篇药物经济学评价^[31]从我国社会角度分析, 利用成本-效果分析方法, 采用马尔科夫模型方式, 对 TMZ 治疗方案与 TMZ 和贝伐珠单抗联合治疗方案进行比较。结果显示, 在 TMZ 疗法中加入贝伐珠单抗使总成本增加了 30 894.99 美元, QALY 增加了 0.18 年, ICER 为 171 638.83 美元/QALY。单向敏感性和概率敏感性分析证实, 在支付意愿阈值为 26 508.00 美元/QALY 的情况下, TMZ 和贝伐珠单抗联合治疗不具有经济性。

3 讨论

TMZ 于 1999 年 1 月 27 日在欧洲获批治疗 GBM, 于 1999 年 8 月 11 日通过美国食品药品监督管理局批准在美国上市, 2000 年以后国内逐步有其临床应用的报道。2005 年, 欧洲肿

瘤研究治疗组织和加拿大国立癌症研究院的大规模 III 期临床研究得出的 Stupp 方案是目前高级别胶质瘤的标准治疗方案, 通过放射治疗加同步 TMZ 每日给药共给药 6 周, 然后辅助 TMZ 治疗 6 个月^[7, 32]。TMZ 最常发生的不良反应包括恶心、厌食、乏力、中度至重度的血小板减少, 见于 10%~20% 的患者^[33]。通过适当的延迟给药和减少剂量, 大多数患者能够完成预期的 TMZ 辅助治疗周期。同步治疗期间, 需要每周监测 1 次全血细胞计数。由于血小板计数和中性粒细胞绝对计数可急剧降低, 如果血小板计数 <0.1×10⁹/L 或中性粒细胞绝对计数 <0.001 5×10⁹/L, 应停用 TMZ^[34]。

本研究通过快速 HTA 的方法, 探索了 TMZ 治疗 GBM 和 AA 患者的有效性、安全性和经济性。(1) 有效性方面, 放疗联合 TMZ 优于单纯放疗; 单纯 TMZ 治疗与单纯放疗的有效性结果不统一, 有待进一步论证。贝伐珠单抗与 TMZ 或伊立替康联合应用优于单纯 TMZ 治疗。西仑吉肽方案、贝伐珠单抗结合伊立替康方案结合/不结合 TMZ 联合放疗方案均优于 TMZ 联合放疗方案。(2) 安全性方面, TMZ 会增加患者血液系统不良反应的发生风险, 如嗜中性粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少和贫血等, 但 3—4 级严重毒性极少发生, 大多数不良反应可以通过延迟下一个治疗周期或减少剂量等方法控制, 经对症治疗后可好转, 因此, 大多数患者仍然耐受 TMZ 治疗。(3) 经济性方面, 共有 6 项研究^[26-31]对 TMZ 治疗 GBM 进行了经济性评价。其中 2 项来自我国的经济性研究^[26, 29], 以我国医疗体系为研究视角, 结果显示, 在成本-效果方面, 与单独放疗比较, TMZ 联合放疗不具有经济性。1 项来自多个国家的经济性研究^[28]以荷兰、瑞士和加拿大的公共医疗系统为视角, 结果显示, 在成本-效果方面, TMZ 联合放疗比单独放疗更有经济性。1 项来自美国的经济性研究^[30]以美国社会为视角, 结果显示, 在成本-效用方面, TMZ 联合放疗比单独放疗更有经济性。1 项来自我国的经济性研究^[31]以我国社会为视角, 结果显示, 在成本-效果方面, 与 TMZ 治疗比较, TMZ 和贝伐珠单抗联合治疗不具有经济性。1 项来自芬兰的经济性研究^[27]以芬兰医疗保健支付者为视角, 结果显示, 在成本-效果方面, TMZ 比 PCV 方案更具成本-效果优势。TMZ 联合放疗与单纯放疗相比, 经济性结论不统一, 分析差异性可能存在以下原因: (1) 从不同的医疗保健系统角度来看, 不同研究中的 ICER 差异很大; (2) 不同国家的支付意愿阈值不同。因此, 国内有必要对 TMZ 治疗 GBM 和 AA 的经济性进行更多高质量的研究及评价。

本研究具有一定的局限性: (1) 本研究为快速 HTA, 对纳入的研究仅进行定性分析。(2) 纳入的文献均为中文或英文文献, 数量较少, 且纳入的 Meta 分析/系统评价的文献质量较低。(3) 纳入的 17 篇 Meta 分析/系统评价中, 有 4 篇均为同一个第一作者。(4) 在当前的分析中, 干预措施与对照措施的具体治疗方案及给药剂量并不完全相同, 术后开始治疗的时间也存在一定的差异, 在患者特征方面缺乏一致性, 这些差异对患者预后的影响尚未可知。因此, 未来需要根据患者年龄、不同放疗方案、不同 TMZ 给药剂量等进行大量的高质量研究, 进一步证实 TMZ 在 GBM 和 AA 患者中的有效性、安全性及最佳的治疗方案。

综上所述, 根据本研究的评估, 在 GBM 和 AA 患者中, TMZ 联合放疗较单纯放疗具有良好的有效性, TMZ 单药方案

与单纯放疗方案的有效性结论不统一,未来有必要对此对照方案进行更多高质量研究;TMZ 具有可接受的安全性;经济性结论不统一,有必要在国内对 TMZ 的经济性进行更多高质量的研究及评价。

参考文献

[1] 杨学军,江涛. 解读《世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(2016年)》[J]. 中国神经精神疾病杂志,2016,42(6):321-329.

[2] OSTROM Q T, GITTLEMAN H, TRUITT G, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015 [J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(suppl_4): iv1-iv86.

[3] 刘复生,刘彤华. 肿瘤病理学[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1997:1927-1928.

[4] OSTROM Q T, GITTLEMAN H, FULOP J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012 [J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(Suppl 4): iv1-iv62.

[5] 马文斌,郭旭,王任直. 美国 NCCN 神经系统肿瘤治疗指南(2008)的介绍及解读[J]. 中国神经精神疾病杂志,2009,35(6):323-326.

[6] U. S. Food and Drug Administration. NDA-021029 temodar temozolomide [EB/OL]. [2022-06-14]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021029s033lbl.pdf.

[7] STUPP R, MASON W P, VAN DEN BENT M J, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10):987-996.

[8] STUPP R, HEGI M E, MASON W P, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(5):459-466.

[9] FENG E S, SUI C B, WANG T X, et al. Temozolomide with or without radiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme: a meta-analysis [J]. *Eur Neurol*, 2017, 77(3/4):201-210.

[10] HANNA C, LAWRIE T A, ROGOZIŃSKA E, et al. Treatment of newly diagnosed glioblastoma in the elderly: a network meta-analysis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 3(3):CD013261.

[11] KALRA B, KANNAN S, GUPTA T. Optimal adjuvant therapy in elderly glioblastoma: results from a systematic review and network meta-analysis [J]. *J Neurooncol*, 2020, 146(2):311-320.

[12] WANG C H, ZHU N, WANG L S, et al. Radiotherapy with temozolomide provides better survival in the newly diagnosed glioblastoma multiforme: a meta-analysis [J]. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11 Suppl 2: C196-C201.

[13] WANG Y, FENG Y M. The efficacy and safety of radiotherapy with adjuvant temozolomide for glioblastoma: a meta-analysis of randomized controlled studies [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 196:105890.

[14] YANG L J, ZHOU C F, LIN Z X. Temozolomide and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme: a systematic review [J]. *Cancer Invest*, 2014, 32(2):31-36.

[15] YIN A A, ZHANG L H, CHENG J X, et al. Radiotherapy plus concurrent or sequential temozolomide for glioblastoma in the elderly: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e74242.

[16] YIN A A, CAI S, DONG Y, et al. A meta-analysis of temozolomide

versus radiotherapy in elderly glioblastoma patients [J]. *J Neurooncol*, 2014, 116(2):315-324.

[17] 李建民. 三维适形放疗联合替莫唑胺化疗治疗脑恶性胶质细胞瘤疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 中国全科医学, 2013, 16(33):3944-3950.

[18] 宋向奇,李梅,付爱军,等. 高剂量替莫唑胺治疗在胶质母细胞瘤中应用的网状 Meta 分析 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(23):3990-3994.

[19] 李梅,郝术红,李金明,等. 不同干预措施在高龄和(或)体弱胶质母细胞瘤中应用的网状 meta 分析 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(22):3805-3809.

[20] 李梅,陈通,宋向奇,等. 胶质母细胞瘤放疗结合替莫唑胺治疗对比单独放疗的 Meta 分析 [J]. 重庆医学, 2017, 46(25):3542-3546.

[21] 李梅,宋向奇,张卫红,等. 抗血管药物治疗在新诊断胶质母细胞瘤中的网状 meta 分析 [J]. 现代预防医学, 2017, 44(11):2103-2107.

[22] 李梅,刘琳,张晓松,等. 高龄胶质母细胞瘤患者术后放化疗效果的系统评价 [J]. 华北理工大学学报(医学版), 2019, 21(1):41-48.

[23] 王小虎,郭丽云,马彬,等. 放疗联合替莫唑胺治疗多形性成胶质细胞瘤的 meta 分析 [J]. 肿瘤, 2010, 30(12):1056-1064.

[24] 颜元良,钱龙,龚志成. 国内调强放疗联合替莫唑胺化疗治疗恶性脑胶质瘤疗效的 Meta 分析 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(1):60-64.

[25] 颜元良,徐志杰,钱龙,等. 贝伐单抗联合放化疗治疗脑胶质瘤疗效的系统评价 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(1):64-70.

[26] 戎佩佩,刘佳,宋金春,等. 替莫唑胺联合放化疗治疗胶质母细胞瘤的成本-效果分析 [J]. 中国药师, 2015, 18(8):1338-1340.

[27] MARTIKAINEN J A, KIVIOJA A, HALLINEN T, et al. Economic evaluation of temozolomide in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme [J]. *Pharmacoeconomics*, 2005, 23(8):803-815.

[28] LAMERS L M, STUPP R, VAN DEN BENT M J, et al. Cost-effectiveness of temozolomide for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme: a report from the EORTC 26981/22981 NCI-CCE3 intergroup study [J]. *Cancer*, 2008, 112(6):1337-1344.

[29] WU B, MIAO Y F, BAI Y R, et al. Subgroup economic analysis for glioblastoma in a health resource-limited setting [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e34588.

[30] MESSALI A, HAY J W, VILLACORTA R. The cost-effectiveness of temozolomide in the adjuvant treatment of newly diagnosed glioblastoma in the United States [J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15(11):1532-1542.

[31] CHEN Z Y, ZHAN M, TIAN F Y, et al. Cost-effectiveness analysis of the addition of bevacizumab to temozolomide therapy for the treatment of unresected glioblastoma [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(1):424-430.

[32] 《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和治疗指南(2012 精简版) [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(33):2309-2313.

[33] GERBER D E, GROSSMAN S A, ZELTZMAN M, et al. The impact of thrombocytopenia from temozolomide and radiation in newly diagnosed adults with high-grade gliomas [J]. *Neuro Oncol*, 2007, 9(1):47-52.

[34] Accord Healthcare Inc. TEMOZOLOMIDE capsule [EB/OL]. (2022-01-01) [2022-06-14]. https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=2d599ccf-8e63-4ff1-aa52-4809744_ea97a

(收稿日期:2022-08-15 修回日期:2023-01-19)