

全脑放疗联合靶向治疗与同步放、化疗治疗非小细胞肺癌脑转移的临床疗效

岳顺,张大红,袁颖

(淮南市第一人民医院肿瘤内科,江苏 淮安 223300)

摘要:目的 对比分析全脑放疗联合靶向治疗与同步放、化疗治疗非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移的临床疗效及安全性。**方法** 选取 NSCLC 脑转移病人 56 例作为研究的对象,经随机数字表法将之分为联合组与放化疗组,联合组病人采取全脑放疗联合靶向药物治疗,放化疗组采取全脑放疗以及同步化疗治疗。对病人进行为期 2 年的随访,比较两组病人治疗 6 个月后的临床疗效,并观察病人治疗期间并发症的发生情况以及随访期间的生存情况。**结果** 联合组的脑转移病灶、总体评价的治疗有效率(RR)、疾病控制率(DCR)均显著高于放化疗组($P < 0.05$);联合组骨髓抑制、消化道反应的发生率均显著低于放化疗组,而皮疹脱屑的发病率则高于放化疗组($P < 0.05$);联合组 1 年生存率显著高于放化疗组,且平均生存时间较放化疗组更长($P < 0.05$);治疗结束后,联合组生存质量上升者显著多于放化疗组,而生存质量下降者则显著少于放化疗组($P < 0.05$)。**结论** 全脑放疗联合靶向治疗应用于 NSCLC 脑转移病人具有较好的疗效,能够减少不良反应,延长病人的生存时间。

关键词:非小细胞肺癌;脑转移;靶向治疗;化疗;放疗

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.01.033

Clinical effect of whole brain radiotherapy combined with targeted therapy and synchronous radiotherapy and chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer with brain metastasis

YUE Shun, ZHANG Dahong, YUAN Ying

(Department of Oncology, Huai'an First People's Hospital, Huai'an, Jiangsu 223300, China)

Abstract: Objective To compare the clinical efficacy and safety of whole brain radiotherapy combined with targeted therapy and synchronous radiotherapy and chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain metastases. **Methods** Fifty six cases of NSCLC patients with brain metastasis were selected as the research object, and divided into combined group and chemotherapy group according to the random number table method. The patients of the combination group were treated with whole brain radiotherapy combined with target to drug treatment, while radiotherapy and chemotherapy group were treated with whole brain radiotherapy and concurrent chemotherapy treatment. Patients were followed up for 2 years. The clinical efficacy of 2 groups of patients after 6 months of treatment were compared, and the incidence of complications during treatment and the survival of patients during follow up were observed. **Results** Brain metastasis lesions, the overall evaluation of the RR, DCR in combined group were significantly higher than that of the chemoradiotherapy group ($P < 0.05$). The bone marrow suppression, gastrointestinal reaction incidence in combined group were significantly lower than those in the chemoradiotherapy group, and the rash with desquamation of the incidence was higher than chemotherapy group ($P < 0.05$). In combined group, 1 year survival rate was significantly higher and the average survival time is longer than that in chemotherapy group ($P < 0.05$). After the treatment, the survival quality of the combined group increased significantly than the chemotherapy group, and the rate of decreased quality of life is significantly reduced than chemoradiotherapy group ($P < 0.05$). **Conclusion** Whole brain radiotherapy combined with targeted therapy in patients with brain metastases of NSCLC has good therapeutic effect, which can reduce the adverse reaction and prolong the survival time of patients.

Key words: Non-small cell lung cancer; Brain metastasis; Targeted therapy; Chemotherapy; Radiotherapy

非小细胞肺癌(NSCLC)是临床上最常见的一种肺癌类型,占全部肺癌的 80%,而其中又有约 25%的病人在疾病发展过程中会出现肿瘤的脑转移^[1]。当前,NSCLC 脑转移主要采用综合治疗,包括放疗、化疗、手术和靶向药物等对症治疗,而其中靶向药物治疗则是该领域中的研究热点。近年来,

全脑放疗已成为肺癌脑转移治疗的成熟技术,靶向药物使用的增多也为该病的治疗提供了新的思路,然而有关全脑放疗联合靶向治疗与同步放化疗的优劣对照鲜见报道^[2-4]。为此,本研究选取 56 例病人作为对象,探究了这两种治疗模式的疗效及安全性。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究获淮安市第一人民医院伦理委员会批准。研究选取 2012 年 1 月—2014 年 1 月淮安市第一人民医院收治的 NSCLC 脑转移病人 56 例作为对象,经随机数字表法将之分为联合组与放化疗组。联合组 28 例,男 17 例,女 11 例,年龄 31~74 岁,平均(45.8±4.2)岁;病理类型:腺癌 18 例,鳞癌 7 例,鳞腺癌 2 例,大细胞癌 1 例。放化疗组 28 例,男 19 例,女 9 例,年龄 30~76 岁,平均(46.1±4.1)岁;病理类型:腺癌 17 例,鳞癌 9 例,鳞腺癌 1 例,大细胞癌 1 例。两组病人的一般资料相比差异无统计学意义($P>0.05$),可行组间对比。

1.2 病例纳入及排除标准 纳入标准:(1)经病理活检、CT、MRI 或 X 线片确诊为非小细胞肺癌;(2)脑转移病灶经 MR、增强 CT 证实;(3)卡氏评分(KPS)≥70 分,体力状况评分(ECOG)为 0~3 分;(4)年龄≤80 岁;(5)预计生存期≥3 个月;(6)无活动性感染,未合并有其他器官、组织或系统恶性肿瘤;(7)既往无脑转移化疗、放疗治疗史;(8)EGFR 基因突变检测阳性、阴性或未知者均可;(9)病人及近亲属均对研究知情,并签署知情同意书。

排除标准:(1)对本研究所有化疗药物或放疗严重不耐受者;(2)肝、肾等重要脏器功能存在障碍者;(3)存在精神疾病或无法配合治疗者。

1.3 治疗方法 联合组采用全脑放疗联合靶向治疗。全脑放疗方法为:采用 8 mV X 线进行等中心水平对穿照射,设定参数为每次 2 Gy,每周 5 次,共进行为期 4 周的治疗,共 20 次,输出总剂量为 40 Gy。在全脑放疗的同时,口服吉非替尼 250 mg·d⁻¹行靶向治疗。针对吸烟者或诊断为鳞癌者可口服厄洛替尼 150 mg·d⁻¹替代吉非替尼。靶向药物治疗至放疗结束至少 2 个月后。

放化疗组采用同步放化疗。放疗方案与联合组相同,在全脑放疗同时进行全身化疗,使用含铂为主的化疗方案。其中,鳞癌病人采用紫杉醇 135~175 mg·m⁻²,静脉滴注第 1 天;顺铂 25 mg·m⁻²,第 1~3 天。腺癌病人采用培美曲塞 500 mg·m⁻²,静脉滴注第 1 天;顺铂 25 mg·m⁻²,第 1~3 天。治疗周期均为 3~4 周,共进行 3 个周期治疗。

1.4 疗效评价 采用 WHO 实体瘤疗效评价标准:(1)进展(PD):出现新的病灶或者肿瘤体积增加>25%;(2)稳定(SD):肿瘤体积增加≤25%或者缩小<50%;(3)部分缓解(PR):肿瘤体积缩小≥50%且至少 4 周内未复发;(4)完全缓解(CR):肿瘤基本或已完全消除且至少 4 周内未复发,并且

无新的病灶出现。治疗有效率(RR)=(CR+PR)/总例数×100%,疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

1.5 观察指标及随访 (1)并发症发生情况:观察并记录病人治疗期间骨髓抑制、消化道反应、放射性颅内高压、肝功能损伤和皮疹脱屑的发生情况。(2)随访:对病人进行为期 2 年的随访,并记录病人的生存情况。(3)生存质量:应用 KPS 评分标准来对治疗后病人生存质量进行评估,如治疗结束后 KPS 评分较治疗前提高≥10 分记为生存质量上升,降低≥10 分记为生存质量下降,提高或降低均<10 记为生存质量稳定。

1.6 统计学方法 使用 SPSS18.0 统计学软件对研究所得数据进行统计分析。试验所得计量资料,均呈正态分布,用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间对比采用成组 t 检验;计数资料,以例或率表示,组间比较为 χ^2 检验(一般资料)和秩和检验(等级资料);生存资料则按乘积限法建立 Kaplan-Meier 生存模型,组间比较为 Logrank 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较 联合组的脑转移病灶、总体评价的 RR、DCR 均显著高于放化疗组(均 $P<0.05$),差异有统计学意义。见表 1,图 1。

表 1 两组脑转移病灶及总体评价比较/例(%)					
组别	例数	脑转移病灶评价		总体评价	
		RR	DCR	RR	DCR
联合组	28	20(71.4)	25(89.3)	11(39.3)	22(78.6)
放化疗组	28	9(32.1)	14(50.0)	4(14.3)	11(39.3)
χ^2 值		8.65	10.22	4.46	8.93
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

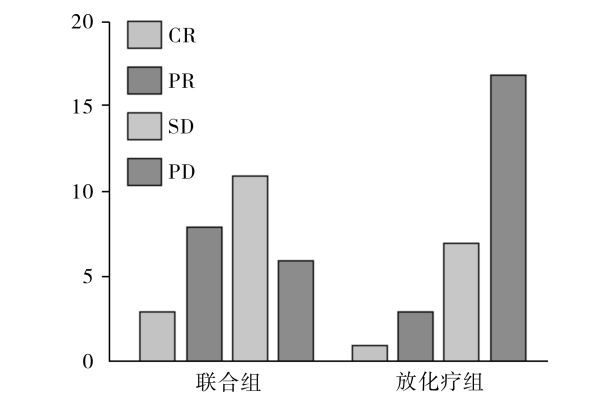


图 1 两组总体疗效比较/例

2.2 两组不良反应发生情况比较 联合组骨髓抑制、消化道反应的发生率均显著低于放化疗组,而皮疹脱屑的发病率则高于放化疗组($P<0.05$),差异有统计学意义。见表 2。

表 2 两组不良反应发生情况比较 /例(%)

组别	例数	骨髓抑制	消化道反应	放射性颅内高压	肝功能损伤	皮疹脱屑
联合组	28	4(14.3)	8(28.6)	4(14.3)	1(3.6)	14(50.0)
放化疗组	28	13(46.4)	18(64.3)	3(10.7)	4(14.3)	6(21.4)
χ^2 值		6.84	7.18	0.00	0.88	4.98
P 值		<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

2.3 两组生存情况比较 联合组 1 年生存率显著高于放化疗组,且平均生存时间较放化疗组更长,经建立 Kaplan-Meier 生存率曲线及 Logrank 检验,两组生存率差异有统计学意义($\chi^2 = 4.552, P = 0.033$)。见表 3 和图 2。

表 3 两组生存情况比较

组别	例数	1 年生存率 /%	2 年生存率 /%	平均生存时间 /(月, $\bar{x} \pm s$)
联合组	28	71.4	42.9	16.7 $\pm$ 5.1
放化疗组	28	42.9	14.3	9.8 $\pm$ 3.7

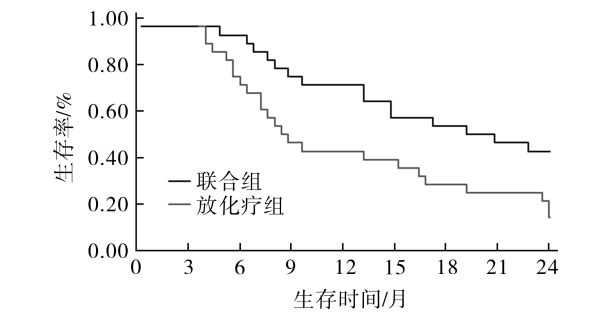


图 2 两组生存率曲线

2.4 两组生存质量比较 治疗结束后,联合组生存质量上升者显著多于放化疗组,而生存质量下降者则显著少于放化疗组($P < 0.05$),差异有统计学意义。见表 4。

表 4 两组生存质量比较 /例(%)

组别	例数	上升	下降	稳定
联合组	28	24(85.8)	2(7.1)	2(7.1)
放化疗组	28	13(46.4)	8(28.6)	7(25.0)
Uc 值		2.683		
P 值		0.007		

3 讨论

大脑是 NSCLC 最常见的肿瘤转移部位之一,当 NSCLC 病人因咳嗽、剧烈呼吸等原因导致胸腔压力增加后,癌细胞会随血液进入颅内并在终末支停留并最终形成脑转移瘤,严重威胁了病人的生命^[5]。全脑放疗是当前 NSCLC 脑转移瘤的标准治疗手段,

临床上多采用化疗与全脑放疗联用的治疗方案,但有研究表明,同步放化疗虽然一定程度上延长了病人的生存时间,但由于毒副作用较大,病人的生存质量并不理想^[6-8]。为此,本研究探讨了全脑放疗联合靶向治疗这一方案的疗效及安全性。

靶向治疗是指在分子水平上,针对某一明确的致癌位点进行药物的设计,使药物能够与该位点结合并引起癌细胞凋亡的治疗手段。我们的研究发现,联合组的脑转移病灶、总体评价的 RR、DCR 均显著高于放化疗组($P < 0.05$),这证明了全脑放疗与靶向治疗联用能够取得更佳的疗效。目前的研究显示,脑转移瘤的进展与扩散与表皮因子受体表达的异常有密切联系,靶向药物相对化疗药物能够更易进入血脑屏障,同时能够增强血脑屏障的通透性,加快药物的吸收,并通过与表皮因子受体上的位点特异性结合,加速癌细胞的凋亡^[9]。在不良反应方面,联合组骨髓抑制、消化道反应的发生率均显著低于放化疗组,而皮疹脱屑的发病率则高于放化疗组($P < 0.05$)。这是由于靶向治疗具有较强的针对性,能够准确地与靶位点结合并使癌细胞特异性死亡,而不会对癌组织周边的器官、细胞等造成影响,虽然会导致皮疹脱屑的发生率上升,但多为轻度,病人可以耐受。而化疗药物由于对所有的组织细胞均会产生较强的毒性作用,因此在治疗过程中会引起骨髓抑制等严重的不良反应,影响了病人的生存质量^[10-12]。有研究显示,同步放化疗会导致各种毒副作用尤其是骨髓抑制的出现,虽经对症治疗可以有所改善,但仍对病人造成了严重的伤害,而靶向药物的应用则具有不良反应较轻、发生率较低等优势,因此安全性更高^[13-15]。在生存情况方面,联合组 1 年生存率显著高于放化疗组,且平均生存时间较放化疗组更长($P < 0.05$)。靶向药物能够起到放疗增敏作用,这是由于它和表皮因子受体靶位点结合的检查点为 G1 期,全脑放疗为 G2 期,故二者联用能够显著减少对放疗不敏感的 S 期癌细胞的比

延长^[16]。本研究未对相关指标进行检测。我们还比较了治疗结束后两组病人的生存质量改善情况,结果显示联合组生存质量上升者显著多于放化疗组,而生存质量下降者则显著少于放化疗组($P < 0.05$),提示全脑放疗与靶向治疗联用对病人生存质量的改善有重要作用^[8]。一方面靶向药物的应用增强了放疗的敏感度,另一方面放疗能够显著增加病人血脑屏障的通透性,更加有利于靶向药物的进入,二者可起到协调作用,因此治疗效果更为明显,能够有效改善病人的生存质量^[17]。有文献显示,靶向药物还能够增强化疗对癌细胞的杀灭作用,并抑制血管的形成,从而使癌细胞得到有效控制,避免其发生转移^[18-20]。

综上所述,全脑放疗联合靶向治疗应用于 NSCLC 脑转移病人具有较好的疗效,能够减少不良反应,延长病人的生存时间。

参考文献

[1] 孙文泽,宋丽萍,张莹冰,等. 93 例Ⅲ期非小细胞肺癌同步放化疗加巩固化疗与序贯放化疗的对比研究[J]. 南方医科大学学报,2012,32(3):362-367.

[2] 陈龙. 非小细胞肺癌脑转移的放疗与靶向治疗进展[J]. 广西医学,2014,36(7):945-949.

[3] CRVENKOVA S, PESEVSKA M. Important prognostic factors for the long-term survival in non-small cell lung cancer patients treated with combination of chemotherapy and conformal radiotherapy [J]. Official Journal of the Balkan Union of Oncology, 2015, 20(3):775-781.

[4] RUSSO JK, GRASS D, ARMESON KE, et al. Treatment with Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) and Chemotherapy in Advanced Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Toxicity, Survival and Patterns of Failure in Relation to Treatment with High and Low Radiation Dose [J]. Journal of Cancer Therapy, 2015, 6(11):943-953.

[5] 唐菲,周麟,卢铀,等. 非小细胞肺癌脑转移的治疗策略与相关问题[J]. 中国肿瘤临床,2015,42(19):947-952.

[6] 李博,刘黎明. 非小细胞肺癌脑转移靶向药物治疗现状[J]. 海南医学,2016,27(9):1477-1480.

[7] SU SF, HU YX, OUYANG WW, et al. The survival outcomes and prognosis of stage IV non-small-cell lung cancer treated with thoracic three-dimensional radiotherapy combined with chemotherapy [J]. Radiation Oncology, 2014, 9(1):290.

[8] NGUYEN QN, LY NB, KOMAKI R, et al. Long-term outcomes af-

ter proton therapy, with concurrent chemotherapy, for stage II - III inoperable non-small cell lung cancer [J]. Radiotherapy & Oncology Journal of the European Society for Therapeutic Radiology & Oncology, 2015, 115(3):367-372.

[9] 蒋涛,周彩存. 非小细胞肺癌脑转移靶向治疗研究进展[J]. 中国肺癌杂志,2014,17(11):824-828.

[10] 庞晓雯,闵捷,张贺龙,等. 非小细胞肺癌脑转移的研究与治疗进展[J]. 现代肿瘤医学,2013,21(2):450-452.

[11] KIM YJ, SI YS, JEONG SY, et al. Definitive radiotherapy with or without chemotherapy for clinical stage T4N0-1 non-small cell lung cancer [J]. Radiation Oncology Journal, 2016, 33(4):284-293.

[12] PÖTTGEN C, ABU JJ, GKIKA E, et al. Accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy for patients with contralateral central or mediastinal lung cancer relapse after pneumonectomy [J]. Journal of Thoracic Disease, 2015, 7(3):264-272.

[13] 王俊龙,解晨昊. 全脑放疗联合化疗及联合吉非替尼靶向治疗晚期非小细胞肺癌脑转移[J]. 中国实用医刊,2016,43(2):80-81.

[14] 蒋军,魏伟宏,冯彦林,等. ^{99m}Tc-DTPA 断层显像在全脑放疗血脑屏障通透性研究中的应用[J]. 南方医科大学学报,2010,30(2):329-330.

[15] KIM KH, LEE J, LEE JI, et al. Can upfront systemic chemotherapy replace stereotactic radiosurgery or whole brain radiotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer patients with asymptomatic brain metastases? [J]. Lung Cancer, 2010, 68(2):258-263.

[16] 赵俊,胡向阳. EGFR 和 K-ras 在肺癌中的表达及其临床意义 [J]. 安徽医科大学学报,2012,47(7):824-827.

[17] LIU WJ, ZENG XT, QIN HF, et al. Whole Brain Radiotherapy Plus Chemotherapy in the Treatment of Brain Metastases from Lung Cancer: A Metaanalysis of 19 Randomized Controlled Trials [J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention Apjcp, 2012, 13(7):3253-3258.

[18] 周获,徐欣,谢华英,等. 全脑放疗联合靶向治疗与同步放、化疗治疗非小细胞肺癌脑转移疗效分析[J]. 上海交通大学学报(医学版),2013,33(4):480-484.

[19] HEUVEL MMVD, VERHEIJ M, BOSHUIZEN R, et al. NHS-II2 combined with radiotherapy: preclinical rationale and phase Ib trial results in metastatic non-small cell lung cancer following first-line chemotherapy [J]. Journal of Translational Medicine, 2015, 13(1):1-13.

[20] MAK KS, GAINOR JF, NIEMIERKO A, et al. Significance of targeted therapy and genetic alterations in EGFR, ALK, or KRAS on survival in patients with non-small cell lung cancer treated with radiotherapy for brain metastases [J]. Neuro Oncology, 2014, 17(2):296-302.

(收稿日期:2016-07-29,修回日期:2016-11-17)