

# 放化疗结合靶向治疗非小细胞肺癌脑转移的临床分析

杨智慧\*

邯鄲矿业集团有限公司总医院, 河北 056000

**摘要:**目的: 分析研究非小细胞肺癌脑转移患者应用放化疗结合靶向治疗的临床效果。方向: 选取2016年6月-2019年6月我院收治的非小细胞肺癌脑转移患者98例, 并随机分为参照组(采纳单纯放化疗治疗)和实验组(采纳放化疗结合靶向治疗)各49例, 对比两种方案的治疗效果。结果: 就治疗总有效率, 实验组为87.76%, 显著高于参照组的59.18%; 就患者的无进展生存期以及总生存时间, 实验组患者均明显高于参照组患者; 就不良反应发生率, 实验组患者为18.37%, 显著低于参照组的44.90%; 就局部复发率、远处转移率以及生存率, 实验组均显著优于参照组,  $P < 0.05$ , 差异有统计学意义。结论: 因此, 非小细胞肺癌脑转移患者应用放化疗结合靶向治疗的临床效果十分理想, 值得大力推广。

**关键词:** 放化疗; 靶向治疗; 非小细胞肺癌; 脑转移

## Clinical Analysis of Radiotherapy and Chemotherapy Combined with Targeted Therapy for Brain Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer

Zhi-Hui Yang\*

General Hospital of Handan Mining Group, Handan, Hebei 056000, China

**Abstract: Objectives:** To analyze the clinical effect of radiotherapy and chemotherapy combined with targeted therapy in patients with brain metastasis of non-small cell lung cancer. **Methods:** Ninety-eight patients with non-small cell lung cancer with brain metastasis admitted to our hospital from June 2016 to June 2019 were selected, and randomly divided into a control group (using chemoradiotherapy alone) and an experimental group (using chemoradiotherapy combined with targeted therapy), with 49 cases each, to compare the therapeutic effects of the two schemes. **Results:** The total response rate was 87.76% in the treatment group, which was significantly higher than the 59.18% of the control group. In terms of progression-free survival and total survival time, patients in the experimental group were significantly higher than those in the control group. The incidence of adverse reactions was 18.37% in the experimental group, which was significantly lower than 44.90% of the control group. In terms of local recurrence rate, distant metastasis rate and survival rate, the experimental group was significantly better than the control group. The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** Chemoradiotherapy combined with targeted therapy in patients with non-small cell lung cancer with brain metastases has an ideal clinical effect and is worthy of extensive promotion.

**Keywords:** Radiotherapy and chemotherapy; targeted therapy; non-small cell lung cancer; brain metastasis

### 一、前言

近年来, 肺癌这种最常见和高度致死性的恶性肿瘤严重威胁着人类的身体健康甚至生命安全, 随着疾病的发展其癌细胞开始转移以及扩散, 肺癌晚期患者出现脑转移的概率很高<sup>[1]</sup>。目前临床上治疗非小细胞肺癌脑转移的手段越来越多, 本院将放化疗结合靶向治疗应用于2016年6月-2019年6月期间收治的非小细胞肺癌脑转移患者的治疗工作中, 并与常规放化疗治疗对比, 现将研究结果报道如下:

### 二、资料和方法

#### (一) 一般资料

选取2016年6月-2019年6月期间在我院接受治疗的非小细胞肺癌脑转移患者98例, 以上患者均经病理活检确定符

\* 通讯作者: 杨智慧, 1984年10月, 女, 汉, 河北邯郸人, 现任邯鄲矿业集团有限公司总医院肿瘤科主任, 本科, 研究方向: 肿瘤放化疗。

合该病的诊断标准<sup>[2]</sup>，用电脑随机分为参照组和实验组各49例，参照组中男性、女性患者分别22例和27例，年龄35~74（55.45±4.97）岁；病理类型：大细胞癌、鳞癌、腺癌、鳞腺癌分别为4例、15例、20例及10例。实验组中男性、女性患者分别23例和26例，年龄37~76（55.82±4.957）岁；病理类型：大细胞癌、鳞癌、腺癌、鳞腺癌分别为5例、14例、19例及11例。本研究均经过患者知情同意，并且获得伦理委员会批准。两组患者在性别、年龄、病理类型及病情等基线资料做t检验或 $\chi^2$ 检验，差异不明显，P值大于0.05，说明可以将两组进行比较。

(二) 方法

本次研究中的98例患者均未采用脑部病灶切除术，完整放化疗的时间为2周期。放疗治疗：采用CT机对患者的脑肿瘤部位进行扫描定位，勾画出患者的肿瘤靶向区、临床靶区、眼球、脑干轮廓等，然后根据患者的实际情况对相关参数进行设置，100%的靶向中心剂量，放疗使用的仪器为6MV-X线直线加速器，对患者进行常规照射，如果患者的原发病灶已经得到控制，则可以进行单纯全脑照射<sup>[3]</sup>；脑转移病灶区的剂量共50~56Gy，2.5~2.8Gy/次，全脑剂量共40Gy，2Gy/次，治疗频率为5次/周<sup>[4]</sup>。化疗治疗：化疗药物为含铂药物，第1d使用500mg/m<sup>2</sup>的Alimta类药物，135~175mg/m<sup>2</sup>的Taxol类药物，25mg/m<sup>2</sup>的DDP类药物，给予患者持续3d的DDP药物静脉滴注；化疗的周期一般为21~28d，结合患者的耐受程度以及恢复情况对患者治疗2~4个周期<sup>[5]</sup>。实验组患者在上述治疗的基础上联合靶向治疗，放疗结束后给予患者1次/d，250mg的吉非替尼，治疗时间为1个月<sup>[6]</sup>。

(三) 评价指标

1. 临床疗效

结合世界卫生组织中有关肿瘤疗效的标准<sup>[7]</sup>来对治疗效果进行判断，如果治疗后患者的临床症状消失持续4周，并且无肿瘤病灶，则判定为完全缓解；如果治疗后患者的肿瘤病灶缩小程度 $\geq 1/2$ ，则判定为部分缓解；如果治疗后患者的肿瘤病灶缩小程度在1/4~1/2之间，则判定为稳定；如果治疗后患者的肿瘤病灶继续恶化，则判定为无效。其中治疗总有效率包括完全缓解率和部分缓解率。

2. 生存情况对比

从患者开始脑转移接受治疗一直到疾病进展，患者死亡，中间的间隔则无进展生存期；从患者开始出现脑转移直到患者死亡，中间的间隔时间为总生存时间<sup>[8]</sup>。

3. 对两组患者出现恶心呕吐、皮疹脱屑、皮肤黏膜反应、肝肾功能异常以及其他不良反应的情况进行统计并对比。

4. 对两组患者进行为期两年的随访，计算局部复发率、远处转移率以及生存率并对比。

(四) 统计学分析

本文所得实验数据采用SPSS23.0软件统计进行检验。计量资料如果服从正态分布，则采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示；如果方差齐，采用两独立样本t检验两组数据资料；如果方差不齐，则需要应用t'来进行检验。若计量类型的资料不服从正态分布，则采用中位数和四分位数间距表示，采用秩和检验组间比较。采用频数表示计数资料，用检验来进行两组计数资料组间率(%)的比较。P<0.05代表差异显著。

三、结果

(一) 临床疗效对比

就治疗总有效率而言，实验组患者为87.76%，显著高于参照组患者的59.18%，组间差异有统计学意义( $\chi^2 = 10.547, P < 0.01$ )，详情见表1。

表1 两组患者的临床疗效对比[n(%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	无效	总有效率
参照组	49	16 (32.65%)	13 (26.53%)	12 (24.49%)	8 (16.33%)	59.18%
实验组	49	24 (48.98%)	19 (38.78%)	4 (8.16%)	2 (4.08%)	87.76%
$\chi^2$		7.254	7.112	9.347	10.114	10.547
P值		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

(二) 生存情况对比

就患者的无进展生存期以及总生存时间而言，实验组患者分别为(24.41±2.24)个月和(38.25±4.85)个月，均明显高于参照组患者的(16.24±2.05)个月和(27.11±2.86)个月，t = 7.441, 8.541; P < 0.01, 有统计学意义，详情见表2。

表2 两组患者的生存情况对比 (  $\bar{x} \pm s$ , 月 )

组别	例数	无进展生存期	总生存时间
参照组	49	16.24±2.05	27.11±2.86
实验组	49	24.41±2.24	38.25±4.85
<i>t</i> 值		7.441	8.541
<i>P</i> 值		< 0.01	< 0.01

(三) 不良反应发生情况对比

参照组中发生恶心呕吐、皮疹脱屑、皮肤黏膜反应、肝肾功能异常以及其他不良反应的患者人数分别为5例、5例、4例、4例及4例，则不良反应发生率为44.90%；实验组中发生恶心呕吐、皮疹脱屑、皮肤黏膜反应、肝肾功能异常以及其他不良反应的患者人数分别为2例、2例、2例、1例及2例，则不良反应发生率为18.37%；差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，详情见表3。以上患者的不良反应均能耐受，在给予积极的对症治疗后以上患者未因不良反应而结束治疗。

表3 两组患者的不良反应发生情况对比[n(%)]

组别	例数	恶心呕吐	皮疹脱屑	皮肤黏膜反应	肝肾功能异常	其他	发生率
参照组	49	5	5	4	4	4	44.90%
实验组	49	2	2	2	1	2	18.37%
$\chi^2$		7.441	7.441	6.887	7.115	6.887	10.241
<i>P</i> 值		< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

(四) 局部复发率、远处转移率以及生存率对比

就局部复发率、远处转移率以及生存率而言，实验组分别为10.20%、14.29%以及75.51%，均显著优于参照组患者的30.61%、40.82%以及51.02%， $\chi^2 = 10.024, 12.541, 11.021$ ； $P < 0.01$ ，差异有统计学意义，详情见表4。

表4 两组患者的局部复发率、远处转移率以及生存率对比[n(%)]

组别	例数	局部复发率	远处转移率	生存率
参照组	49	15 (30.61%)	20 (40.82%)	25 (51.02%)
实验组	49	5 (10.20%)	7 (14.29%)	37 (75.51%)
$\chi^2$		10.024	12.541	11.021
<i>P</i> 值		< 0.01	< 0.01	< 0.01

四、讨论

研究资料显示，原发性肺癌患者一般发展到晚期会有一半左右的患者发展为脑转移，其中非小细胞肺癌患者发生脑转移的概率在1/4左右<sup>[9]</sup>。这与肺癌疾病的性质有很大的关系，肺部组织具有非常丰富的血管以及淋巴结，当出现肺癌时患者经常存在咳嗽的病症，从而会引起胸腔压力的变化，随着血液的循环癌细胞会进入颅脑，从而会患者脑组织的正常功能造成严重的影响<sup>[10]</sup>。近年来，肺癌发生率随着人口老龄化的发展而呈现出上升趋势，非小细胞肺癌脑转移的发生率也随之大幅度增加，严重威胁着患者的生命安全。

当前，临床上治疗非小细胞肺癌脑转移的方法有很多，例如手术、化疗、放疗以及靶向治疗等，临床上大多采用多种方法结合治疗。研究资料显示<sup>[11,12]</sup>，由于人体血脑屏障保护作用较好，因此在应用化疗或者放疗治疗时，治疗效果并不显著，并且局限性较多。长时间对患者采用化疗或者放疗治疗，人体正常细胞功能会因为化疗药物、放射线的影响而出现损害，从而导致患者的抵抗能力大大降低，从而有可能引起疾病恶化<sup>[13]</sup>。除此之外，单纯放射治疗无法有效控制局部肿瘤的发展，具有相对较高的转移率和复发率，使得患者的痛苦大大增加；化疗虽然能够在人体中杀灭肿瘤细胞，但是细胞毒性物质在将癌细胞杀灭的同时，也会严重危害和影响人体正常组织，使得合并其他疾病的概率增高<sup>[14]</sup>。两种手段联合应用能够使两种疗法的优势得到充分发挥，并且能够优势互补，不仅能够充分杀灭不分控病变细胞，还能够大大缩小小肿瘤的体积，使癌细胞的强侵蚀性大大减弱，从而患者的致死率、复发率以及转移率均明显下降<sup>[15]</sup>。

靶向治疗能够对致癌位点进行明确的治疗，服用该类药物后，药物具有很高的选择性，能够直接和致癌位点结合，从而将其杀死。除此之外，靶向治疗的药物不会影响人体正常细胞，使放疗对正常细胞毒性的影响得到极大的缓解，对延长患者的生存期具有显著的作用。放化疗联合靶向治疗能够产生生物学效应，能够将细胞周期阻断，并且抑制新生血管，从而使细胞凋亡速度大大加快，能够使血脑屏障通透性得到明显提升，血药浓度满意，两者结合应用能够显著提高治疗效果。

本次研究结果显示:就治疗总有效率而言,实验组患者为87.76%,显著高于参照组患者的59.18%,组间差异有统计学意义( $\chi^2 = 10.547, P < 0.01$ );就患者的无进展生存期以及总生存时间而言,实验组患者均明显高于参照组患者, $t = 7.441, 8.541; P < 0.01$ ,有统计学意义;就不良反应发生率而言,实验组患者为18.37%,显著低于参照组的44.90%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );就局部复发率、远处转移率以及生存率而言,实验组分别为10.20%、14.29%以及75.51%,均显著优于参照组患者的30.61%、40.82%以及51.02%, $\chi^2 = 10.024, 12.541, 11.021; P < 0.01$ ,差异有统计学意义。本文中,实验组患者使用吉非替尼进行靶向治疗,这种药物在临床上主要应用于转移性或晚期非小细胞肺癌,这种药物脂溶性较好,能够在一定程度上穿透血脑屏障,能够对肿瘤血管的产生进行有效的抑制,同时还具有促使癌症细胞凋亡的效果,治疗非小细胞肺癌脑转移具有显著的效果。从上述实验结果能够看出,加入靶向治疗的实验组,治疗总有效率明显高于单纯放化疗治疗,其无进展生存期以及总生存时间也明显高于参照组,从而能够证实放化疗结合靶向治疗能够使患者的生存期得到显著的延长;而从不良反应发生率看,加入靶向治疗的实验组,不良反应发生率显著低于参照组,从而说明放化疗结合靶向治疗能够减轻患者的痛苦,提高患者的抵抗力。

### 五、结语

非小细胞肺癌脑转移患者应用放化疗结合靶向治疗的临床效果十分理想,能够对病灶发展进行有效控制,抗癌效果显著,使转移率和致死率大大降低,同时对减少不良反应以及延长患者生存期具有极其显著的临床作用和意义,值得大力推广。

### 参考文献:

- [1]许德权,杨永净,赵玲,王博宇,包博.全脑放疗联合EGFR-TKIs与联合化疗在非小细胞肺癌脑转移治疗中的疗效评价[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(44):11-12.
- [2]吴瑶瑶,崔浩,章龙珍.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疗效及不良反应的Meta分析[J].现代肿瘤医学,2019,27(12):2091-2092.
- [3]龚星,陈国庆.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对疾病控制率及中位生存期的影响分析[J].当代医学,2018,24(15):18-19.
- [4]苍宏宇.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临床效果评价[J].中国实用医药,2018,13(14):109-110.
- [5]龚星,陈国庆.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对疾病控制率及中位生存期的影响分析[J].医学理论与实践,2018,31(09):1313-1314.
- [6]刘柯,黄维,王昌平,杨丽,李勇军,甘生敏.放化疗结合靶向治疗非小细胞肺癌脑转移临床疗效观察[J].智慧健康,2018,4(03):180-181.
- [7]董伟伟.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].中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(01):184-185.
- [8]邓明佳,冯志平,沈丽达.放化疗结合靶向治疗非小细胞肺癌脑转移91例疗效分析[J].陕西医学杂志,2012,41(09):1118-1119.
- [9]张斌,陈小兵.放疗(全脑)联合靶向治疗、同步放化疗治疗非小细胞肺癌脑转移疗效对比分析[J].医药论坛杂志,2017,38(08):117-118.
- [10]魏慧梅.对非小细胞肺癌脑转移患者进行全脑放疗联合靶向治疗与同步放化疗的效果对比[J].当代医药论丛,2017,15(16):94-95.
- [11]王明芳,张文剑,许继映,许玲玲,王静.表皮生长因子受体基因突变对非小细胞肺癌脑转移患者生存期的影响[J].基因组学与应用生物学,2017,36(07):2627-2628.
- [12]岳顺,张大红,袁颖.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[J].安徽医药,2017,21(01):123-124.
- [13]刘祖华.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研究[J].中外医学研究,2015,13(10):13-14.
- [14]刘淑娟,刘霞,姚娟.分析放化疗结合靶向治疗非小细胞肺癌脑转移的临床疗效[J].中国医药指南,2014,12(22):275-276.
- [15]周荻,徐欣,谢华英,马秀梅,白永瑞.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(04):480-481.