

靶向治疗联合化疗对肺癌脑转移患者的治疗效果

黄世明¹, 邓清华², 林俊¹, 朱俊¹, 陈卫仙¹, 赵天祥¹

(1. 浙江建德市第二人民医院肿瘤内科, 311604; 2. 浙江杭州市第一人民医院肿瘤放疗科)

[摘要] **目的** 探讨靶向治疗联合化疗对肺癌脑转移患者的治疗效果。**方法** 选取肺癌脑转移患者 91 例。按照随机数字表划分为观察组($n=46$)和对照组($n=45$)。其中对照组患者给予单纯化疗, 观察组患者给予靶向治疗联合化疗。比较两组患者治疗后的控制效果、不良反应发生情况以及生存率情况。**结果** 观察组患者的治疗控制率为 91.30%, 显著高于对照组患者的治疗控制率 77.78%, 两组之间差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗之后两组患者不良反应情况比较, 观察组患者出现消化道反应、骨髓抑制、肝功能损伤、恶心呕吐情况明显少于对照组患者, 前两项比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者随访 1 年生存率为 89.13%, 2 年生存率为 67.39%, 明显高于对照组患者的 1 年生存率 77.78% 和 2 年生存率 55.56%, 两组生存率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 靶向治疗联合化疗对肺癌脑转移患者的治疗效果显著, 可以很好地控制病情, 延长患者生存周期, 且安全性高。

[关键词] 肺肿瘤; 肿瘤转移; 分子靶向治疗; 药物疗法

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2019.02.016

Effect of targeted therapy combined with chemotherapy on brain metastasis in patients with lung cancer

Huang Shiming*, Deng Qinghua, Lin Jun, Zhu Jun, Chen Weixian, Zhao Tianxiang (* Department of Oncology, the Second Hospital of Jiande, Jiande 311604, China)

Corresponding author: Deng Qinghua, Email: dwp2654@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the therapeutic effect of targeted therapy combined with chemotherapy for lung cancer with brain metastasis. **Methods** A total of 91 patients with brain metastases from lung cancer were selected and divided into the observation group ($n=46$) and the control group ($n=45$) according to the random number table. The patients in the control group were given chemotherapy, while the patients in the observation group were given targeted therapy combined with chemotherapy. The control effect, adverse reactions and survival rate after treatment were compared between the two groups. **Results** The control rate in the observation group was 91.30%, which was significantly higher than that in the control group (77.78%). The difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the adverse reactions of patients in the observation group were significantly less than those in the control group, such as digestive tract reaction, bone marrow suppression, liver function damage, nausea and vomiting. The 1-year survival rate and 2-year survival rate in the observation group were 89.13% and 67.39% respectively, which were significantly higher than those in the control group (77.78% and 55.56%, respectively). There was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of targeted therapy and chemotherapy is effective in the treatment of lung cancer patients with brain metastasis, which can be used to control the disease, prolong the life cycle of patients with high safety.

[Keywords] Lung neoplasms; Neoplasm metastasis; Molecular targeted therapy; Drug therapy

肺癌脑转移属于临床上较为常见且十分严重的病情, 是肿瘤进入晚期的表现, 也是肺癌治疗失败的主要原因之一^[1]。肺癌患者出现脑转移的主要特

征和征兆为无原因的头疼、呕吐、视觉障碍、精神异常、幻嗅、单侧肢体感觉异常或无力、耳鸣、耳聋等^[2]。随着医学技术的不断进展, 使得肺癌脑转移

基金项目: 浙江省杭州市卫生科技重大项目(20120533201)

作者简介: 黄世明, 副主任医师, Email: 21433889@qq.com

通信作者: 邓清华, 主任医师, Email: dwp2654@163.com

治疗手段不断完善。但由于肺癌脑转移患者的生存周期较短,血脑屏障的存在,使得化疗药物浓度不能在脑部肿瘤局部达到有效治疗浓度,导致治疗效果受到影响^[3]。为了寻找更有效地治疗肺癌脑转移的方式,对91例肺癌脑转移给予靶向治疗联合化疗,并取得了较好的效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取建德市第二人民医院2017年6月至2018年5月期间收治的肺癌脑转移患者91例。按照随机数字表划分为观察组($n=46$)和对照组($n=45$)。观察组中,男25例,女21例;年龄范围41~76岁,年龄(59.2 ± 6.1)岁;疾病类型:大细胞癌5例、腺癌28例、腺鳞癌7例、鳞癌6例。对照组中,男27例,女18例;年龄范围43~77岁,年龄(59.9 ± 5.8)岁;疾病类型:腺鳞癌5例、大细胞癌6例、腺癌26例、鳞癌8例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)经病理活检、CT、MRI、X线片检查后确诊为肺癌患者;(2)体力状况评分为0~3分,卡氏评分 ≥ 70 分;(4)所有患者预计生存期 ≥ 4 个月;(5)未合并其他恶性肿瘤疾病;(6)无脑转移化疗、靶向治疗史;(7)患者知情,且签署知情同意书。排除标准:(1)对化疗以及靶向治疗药物不耐受患者;(2)存在严重的肝、肾功能障碍患者;(3)精神异常、不能配合治疗患者。

1.3 治疗方法 对照组:患者给予化疗方案,所选药物主要以铂类药物为主。根据患者的体表面积,确定药物的使用剂量。其中鳞癌患者静脉滴注紫杉醇(辰欣药业股份有限公司生产),单药剂量为135~200 mg/m²,静脉滴注第1天;顺铂[Hospira Australia Pty Ltd(澳大利亚)生产],按体表面积1次20 mg/m²,第1~3天。腺癌患者给予培美曲塞(南京先声东元制药有限公司生产),500 mg/m²,静脉滴注第1天;顺铂[Hospira Australia Pty Ltd(澳大利亚)生产],按体表面积1次20 mg/m²,第1~3天。

观察组:患者在上述治疗的基础上加用靶向治疗。靶向治疗的药物为盐酸埃克替尼(贝达药业股份有限公司生产),口服剂量为每次125 mg(1片),每天3次。治疗3个周期,每个周期为3~4周。

1.4 观察指标 疗效评价:治疗结束后对患者行头部增强CT检查,以及MRI、X线片检查,评价标准参考实体瘤疗效判定标准^[4]。分为CR:肿瘤基本上完全消除,且在4周之内没有复发;PR:中的体积缩

小程度 $\geq 50\%$,并且在4周之内没有复发;SD:肿瘤体积缩小的程度 $< 50\%$,或者增大的体积 $\leq 25\%$;PD:肿瘤体积增大 $> 25\%$,或者有新的病灶出现。DCR = CR + PR + SD。并发症情况。观察记录患者治疗后出现消化道反应、骨髓抑制、肝功能损伤、恶心呕吐、皮疹脱屑等不良反应人数。随访时间为2年,观察患者的生存情况。

1.5 统计学处理 采用SPSS 20.0软件对数据进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料用%表示,用 χ^2 检验(常规资料),生存资料建立Kaplan-Meier生存模型,组间生存率比较为Logrank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果分析 观察组患者的治疗控制率为91.30%,显著高于对照组患者的治疗控制率77.78% ($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者脑转移疗效比较[例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	DCR
对照组	45	12(20.89)	16(35.56)	7(15.56)	10(20.00)	35(77.78)
观察组	46	21(45.65)	13(28.26)	8(17.39)	4(8.70)	42(91.30)
χ^2 值						1.966
P 值						0.049

2.2 两组患者不良反应情况分析 治疗之后两组患者不良反应情况比较,观察组患者出现消化道反应、骨髓抑制、肝功能损伤、恶心呕吐情况明显少于对照组患者,其中消化道反应和骨髓抑制两项,两组之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗后的不良情况分析[例(%)]

组别	例数	消化道反应	骨髓抑制	肝功能损伤	恶心呕吐	皮疹脱屑
对照组	45	22(48.89)	20(44.44)	6(13.33)	19(42.22)	17(37.78)
观察组	46	12(26.09)	6(13.04)	2(4.35)	15(32.61)	23(50.00)
χ^2 值		5.054	10.990	1.307	0.898	1.379
P 值		0.025	0.001	0.253	0.343	0.240

2.3 两组患者生存率分析 治疗之后观察组患者1年生存率为89.13%,2年生存率为67.39%,明显高于对照组的1年生存率77.78%和2年生存率55.56% ($P < 0.05$),见表3。Kaplan-Meier生存曲线见图1。

表3 两组患者生存率比较[例(%)]

组别	例数	1年生存数	2年生存数
对照组	45	35(77.78)	25(55.56)
观察组	46	41(89.13)	31(67.39)
Logrank χ^2 值		4.296	
P 值		0.038	

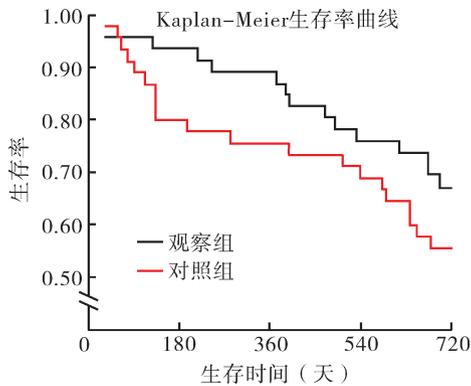


图1 两组患者Kaplan-Meier生存率曲线

3 讨论

目前治疗肺癌脑转移主要的手段为手术、化疗、放疗以及立体定向放射治疗,其中化疗又属于较为常用的治疗方式^[5-6]。由于血脑屏障的原因,使得治疗药物浓度难以在脑部治疗过程中达到有效浓度,导致治疗效果不尽人意^[7]。且此种治疗方式副作用大,虽然可以延长患者的寿命,但是大大的降低了患者的生活质量。而靶向治疗属于近年研究比较多的一种治疗肿瘤的手段。其可以针对患者明确的致癌位点进行药物设计,让药物可以和本位点结合,致使癌细胞凋亡。本次研究结果显示观察组患者的治疗控制率为91.30%,显著高于对照组患者的治疗控制率77.78%,两组之间差异有统计学意义($P < 0.05$),说明靶向治疗联合化疗效果更佳。相关研究表明,脑转移瘤状况和表皮因子受体表达异常有直接的关系,而靶向治疗不仅可以进入血脑屏障,还可以使得血脑屏障的通透性变强,促进药物吸收,加速癌细胞的凋亡^[8]。本次靶向治疗的药物选用的是凯美纳,其属于酪氨酸激酶抑制剂。较小的分子量可以在患者血脑屏障遭到破坏之后,通过血脑屏障使得脑脊液里的药物浓度得到一定程度增加。盐酸埃克替尼的磷酸化阻滞其传导,起到阻断癌细胞增长的效果^[9]。

在不良反应方面,观察组患者出现消化道反应、骨髓抑制、肝功能损伤、恶心呕吐情况明显少于对照

组患者。分析原因为靶向治疗的针对性比较强,可以准确地和靶位点结合,只是癌细胞死亡。并且不会对周围器官以及细胞产生影响。虽然有较多的皮疹脱屑现象,但是多为轻度,在患者可忍受范围之内。而化疗的毒副作用较强,治疗期间会对周围的细胞和组织造成毒副作用,引起骨髓抑制等不良反应,严重影响了患者的生存质量。虽然对症治疗可以改善不良反应的结果,但是会对患者造成极大伤害。因此,靶向治疗因其不良反应较轻以及发生率较低的特点,使得治疗的安全性更高。

在生存方面,观察组患者1年生存率为89.13%,2年生存率为67.39%,明显高于对照组患者的1年生存率77.78%和2年生存率55.56%,两组之间生存率差异有统计学意义($P < 0.05$),说明靶向治疗联合化疗可以更好地延长患者的生存期限。

参考文献

- [1] 刘柯,黄维,王昌平,等. 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(3):180-181.
- [2] 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(1):184-186.
- [3] 李勇. 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]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(80):56.
- [4] 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(8):117-118.
- [5] 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.
- [6] 陈宓,贾霖,韩建军,等. 肺癌脑转移患者应用靶向治疗联合放化疗同步治疗的疗效及安全性研究[J]. 现代生物医学进展,2016,16(35):6913-6915.
- [7] 杜国威,彭宗玉,秦琛. 靶向治疗联合放化疗治疗肺癌脑转移患者的临床疗效分析[J]. 中国实用医药,2016,11(21):32-34.
- [8] 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.
- [9] 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.