doi:10.11659/jjssx.12E025138

·临床研究·

伽马刀联合奥希替尼治疗EGFR基因突变型非小细胞肺癌脑转移的疗效

李 腾,胡超月,张 林,高灵灵,刘 琦,杨 健,刘 颖 (沧州市人民医院肿瘤放疗科,河北 沧州 061000)

[摘 要] **目的** 观察头部伽马刀联合奥希替尼治疗EGFR基因突变型非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移的临床疗效。**方法** 选择2022年1月至2023年12月在本院接受治疗的96例EGFR基因突变型NSCLC脑转移患者,按照随机数字表法将其随机分为联合组和对照组,每组48例。联合组患者采用头部伽马刀联合奥希替尼治疗,对照组患者采用单药奥希替尼治疗。对比2组患者疗效、生活质量、肿瘤标志物水平及不良反应。**结果** 联合组患者短期疗效总控制率、长期疗效生存率、Karnofsky功能状态量表(KPS)评分、世界卫生组织生活简易量表(WHOQOL-BREF)评分均显著高于对照组($P<0.05$),癌胚抗原(CEA)水平显著低于对照组($P<0.05$)。2组患者治疗后不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。2组患者治疗后3个月的KPS评分、WHOQOL-BREF评分均显著高于治疗前($P<0.05$),CEA水平均显著低于治疗前($P<0.05$)。**结论** 针对EGFR基因突变型NSCLC脑转移患者,与单药奥希替尼治疗相比,头部伽马刀联合奥希替尼治疗可提升疗效、生活质量,降低CEA水平且并未增加不良反应发生风险。

[关键词] EGFR基因突变;非小细胞肺癌;脑转移;头部伽马刀;奥希替尼;疗效
[中图分类号] R734.2 [文献标志码] A [收稿日期] 2025-12-30

Efficacy of gamma knife combined with osimertinib in the treatment of brain metastases from EGFR-mutant non-small cell lung cancer

LI Teng, HU Chao-yue, ZHANG Lin, GAO Ling-ling, LIU Qi, YANG Jian, LIU Ying (Department of Tumor Radiotherapy, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou Hebei 061000, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of gamma knife combined with osimertinib in the treatment of brain metastases from EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 96 patients with brain metastases from EGFR-mutant NSCLC who received therapy in our hospital from January 2022 to December 2023 were selected and randomly divided into the combination group and the control group, with 48 cases in each group. Patients in the combination group received gamma knife combined with osimertinib, while patients in the control group received osimertinib monotherapy. The clinical efficacy, quality of life, tumor markers levels, and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The combination group had significantly higher short-term efficacy overall control rate, long-term efficacy survival rate, Karnofsky performance status scale (KPS) score, and World Health Organization quality of life-BREF (WHOQOL-BREF) score ($P<0.05$), and significantly lower carcinoembryonic antigen (CEA) level than those in the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions after treatment between the two groups ($P>0.05$). Both groups showed significantly higher KPS scores and WHOQOL-BREF scores and significantly lower CEA levels at 3 months after treatment compared with those before treatment ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with osimertinib monotherapy, gamma knife combined with osimertinib for patients with brain metastases from EGFR-mutant NSCLC can improve efficacy and quality of life, reduce CEA levels, and does not increase the risk of adverse reactions.

Keywords: EGFR gene mutation; non-small cell lung cancer; brain metastasis; gamma knife; osimertinib; efficacy

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是临床常见的肺癌病理类型[1]。脑转移为其常见并发症,也是导致患者死亡的主要原因之一[2]。相较于EGFR基因野生型NSCLC,EGFR基因突变型NSCLC脑转移的发病率更高[3-4]。EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)奥希替尼是目前临床治疗EGFR基因突变型NSCLC脑转移的一线药物,能有效穿透血脑屏障,不仅能治疗已有的脑转移灶,还可有效预防新发脑转移[5],但单一药物的疗效具有局限性。随着放射治疗技术的发展,头部伽马刀逐渐成为该类患者的重要治疗手段。头部伽马刀通过准直器将伽马射线聚焦于一点,在局部形成高剂量放射区,可高效杀灭肿瘤细胞,同时减少对脑部正常组织的损伤[6]。然而,关于头部伽马刀联合奥希替尼治疗EGFR基因突变型NSCLC脑转移的临床疗效目前尚不清楚。因此,本研究尝试观察头部伽马刀联合奥希替尼治疗EGFR基因突变型NSCLC脑转移的临床疗效,以期为优化该类患者的综合治疗方案提供参考。

[基金项目] 沧州市科技计划自筹经费项目(23244102047)
[通信作者] 刘 颖,E-mail:ileq36@163.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

样本量估算：以疗效总控制率为研究观测指标。预计对照组、联合组总控制率为71%、95%。PASS 2015软件计算（α：0.05，Power：0.90）得出每组至少需39例。考虑脱落风险10%，每组至少纳入43例。选择2022年1月至2023年12月在本院接受治疗的96例EGFR基因突变型NSCLC脑转移患者作为研究对象，按照随机数字表法生成96个随机数，装进不透明信封，按照1∶1隐藏分配原则随机分为联合组和对照组，每组48例。

纳入标准：①经病理诊断为NSCLC[7]，基因检测证实为EGFR基因突变[EGFR19外显子缺失突变（Exon 19 Deletion/19-Del）或21外显子L858R点突变（Exon 21 L858R）]；②影像学检查确认发生脑转移[8]；③年龄45~65岁；④Karnofsky功能状态量表（Karnofsky performance status scale, KPS）评分>60分；⑤血常规、肝肾功能等基本生理指标相对正常。排除标准：①正在参加其他临床研究；②脑转移灶为弥漫性病变，无法通过头部伽马刀进行有效局部治疗；③既往接受过全脑放疗；④患有精神疾病；⑤对头部伽马刀治疗相关药物及奥希替尼过敏。本研究已获本院伦理委员会批准（批准号：K2021-217-01），患者或其法定代理人自愿签署知情同意书。2组患者年龄、性别、体质量指数、原发癌部位、脑转移瘤最长径、脑转移数目等资料比较，差异无统计学意义（P>0.05），具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组患者口服奥希替尼（江苏万邦生化医药集团，规格：每片80 mg；国药准字：H20234357），每次80 mg，每日1次，直至疾病进展或出现无法耐受的毒性。

联合组患者采用伽马刀联合奥希替尼治疗：选用头部多源γ射束立体定向放射治疗系统（规格型号：OUR-XGD/AR），放射源为钴-60，总活度2.22×10^{14}Bq（6000Ci）±10%，运行模式为间歇加载连续运行。首先进行定位操作，通过3.0T核磁共振设备行层厚3.0 mm增强轴位扫描，确定肿瘤位置；随后运用RT Pro TPS1.0放射治疗计划系统软件勾画肿瘤范围并计算其大小；制定计划并审核。设定等剂量曲线为50%，根据脑转移瘤直径给予不同剂量：①直径2 cm者行立体定向放射外科单次伽玛刀立体定向放射治疗，处方剂量16~20 Gy；②直径2~4 cm者选择分次立体定向放疗，处方剂量24~27 Gy，将总剂量分成2~3次进行照射。基于上述准备实施治疗。

1.3 观察指标

根据实体瘤疗效评价标准[9]判定2组患者短期疗效及长期疗效。短期疗效：完全缓解，治疗后3个月旧病灶消失持续1个月且无新病灶出现；部分缓解，旧病灶最长径减小30%持续1个月；进展，旧病灶最长径增大20%以上；稳定，在部分缓解和进展之间。总控制率=（完全缓解例数+部分缓解例数+稳定例数）/总例数×100%。长期疗效：以电话形式随访1年（随访率100%），记录2组患者生存率。采用KPS评分[10]及世界卫生组织生活简易量表（World Health Organization quality of life-BREF, WHOQOL-BREF）评分[11]评价2组患者治疗前及治疗后3个月的生活质量。KPS评分总分100分，得分越高，生活质量越好；WHOQOL-BREF评分包含生理、心理、社会、环境4个方面，总分0~100分，得分越高，生活质量越好。采用ELISA法检测2组患者治疗前及治疗后3个月的肿瘤标志物癌胚抗原（carcinoembryonic antigen, CEA）水平。记录2组患者恶心呕吐、肝损伤等不良反应发生情况[12]。

为降低研究过程中的观察者偏倚，本研究采用了结局评估者单盲设计。负责收集、测量、记录和分析主要结局指标（短期疗效评价、KPS评分、WHOQOL-BREF评分、肿瘤标志物水平）的专业医护人员、数据统计分析员及报告撰写者均对患者的分组情况未知。结局评估者不知道具体的治疗信息。

1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0软件分析数据。计量数据经*Shapiro-Wilk*检验及*Levene*检验符合正态分布及方差齐性，以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较行独立*t-test*检验，组内比较行配对*t-test*检验，并计算效应量及95%*CI*；计数资料以率（%）表示，组间比较采用χ^2检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

联合组患者的短期疗效总控制率显著高于对照组（P<0.05），见表1。随访1年后，对照组生存33例（68.75%），联合组生存42例（87.50%），联合组的生存率显著高于对照组（*Log-rank* χ^2=5.463，P=0.019），见图1。对照组患者中无进展生存25例（52.08%），联合组患者中无进展生存40例（83.33%），联合组的无进展生存率显著高于对照组（*Log-rank* χ^2=12.490，P<0.001），见图2。

2.2 生活质量

联合组患者治疗后3个月的KPS评分、WHOQOL-BREF评分均显著高于对照组（P<0.05）；2组患者治疗

后3个月的KPS评分、WHOQOL-BREF评分均较治疗前显著升高(P<0.05),2组患者治疗后3个月的KPS评分、WHOQOL-BREF评分的效应量及95%*CI*进一步支持了组间差异的统计学显著性,见表2。

表1 2组患者短期疗效比较[例(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总控制
对照组	48	10(20.83)	22(45.83)	8(16.67)	8(16.67)	40(83.33)
联合组	48	16(33.33)	26(54.17)	4(8.33)	2(4.17)	46(95.83)
χ^2						4.019
P						0.045

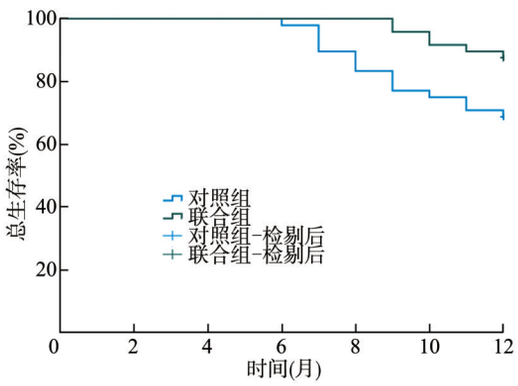


图1 2组患者总生存率生存曲线比较

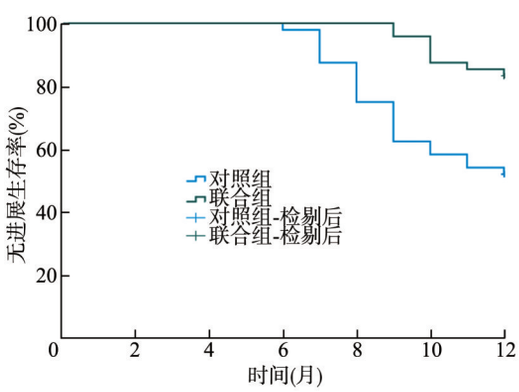


图2 2组患者无进展生存率生存曲线比较

表2 2组患者生活质量比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	KPS评分		WHOQOL-BREF评分	
		治疗前	治疗后3个月	治疗前	治疗后3个月
对照组	48	68.34±6.53	72.55±7.36*	57.65±6.34	73.36±8.43*
联合组	48	68.27±6.51	77.67±8.21*	58.08±6.21	85.65±9.62*
t		0.053	3.217	0.336	6.657
P		0.958	0.002	0.738	0.000
效应量		0.011	0.657	0.069	1.359
95%*CI*		2.573~2.712	1.960~8.280	2.113~2.973	8.624~15.956

*:与治疗前相比,P<0.05

2.3 肿瘤标志物水平

联合组患者治疗后3个月的CEA水平显著低于对照组(P<0.05);2组患者治疗后3个月的CEA水平显著低于治疗前(P<0.05),2组患者治疗后3个月的CEA水平的效应量及95%*CI*进一步支持了组间差异的统计学显著性,见表3。

表3 2组患者肿瘤标志物CEA水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	n	治疗前	治疗后3个月
对照组	48	36.31±4.21	17.95±2.23*
联合组	48	35.09±4.34	14.58±2.16*
t		1.398	7.520
P		0.165	0.000
效应量		0.285	0.929
95%*CI*		0.513~2.953	2.480~4.260

*:与治疗前相比,P<0.05

2.4 不良反应

2组患者治疗后不良反应总发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表4。

表4 2组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	n	恶心呕吐	肝损伤	皮疹	腹泻	合计
对照组	48	2(4.17)	1(2.08)	2(4.17)	1(2.08)	6(12.50)
联合组	48	3(6.25)	1(2.08)	3(6.25)	3(6.25)	10(20.83)
χ^2						1.200
P						0.273

3 讨论

研究表明,EGFR基因突变型NSCLC的发病涉及遗传与环境等多种因素,其可引发机体DNA系统无法修复的基因突变,从而促使肿瘤组织形成[13-14]。EGFR基因突变型NSCLC脑转移患者若未得到有效控制,生存期将明显缩短,因此,及时、有效地开展治疗尤为重要[15]。对于EGFR基因突变型NSCLC的无症状脑转移首选全身治疗,即优先选择血脑屏障穿透率更高的第三代TKI(奥希替尼)。有研究认为靶向药物EGFR-TKI中的奥希替尼治疗EGFR基因突变型NSCLC脑转移可延长患者无进展生存时间[16]。但单一药物的疗效具有一定局限性,部分患者存在可见的孤立性或较大体积的脑转移灶,若单纯依赖药物治疗可能存在局部病灶控制不佳的风险。近年来,立体定向放疗技术头部伽马刀在临床治疗该疾病时发挥着越来越重要的作用。该技术通过影像学技术和定位系统,能精确地将颅内病变组织选定为靶点,利用钴-60作为放射源产生伽马射线。这些射线经过聚焦,能够一次性以大剂量形式照射到预先确定的靶点上,可确保治疗精准性。但当高剂量伽马射线作用于肿瘤细胞时,会对肿瘤细胞DNA结构造成破坏,进而导致肿瘤细胞死亡[17-18]。因此,本研究将头部伽马刀与奥希替尼联合用于治疗EGFR基因突变型NSCLC脑转移患者,期望优化EGFR基因突变型NSCLC脑转移治疗策略,为临床提供更有效的综合治疗方案。

本研究结果显示,联合组短期疗效总控制率和长期疗效生存率均显著高于对照组,表明头部伽马刀与奥希替尼联合使用能更有效控制肿瘤的生长与扩散,

延长患者生存期。在生活质量方面,联合组患者KPS评分和WHOQOL-BREF评分均显著高于对照组,表明联合治疗不仅能有效控制肿瘤,还能改善患者的身体机能和生活质量。肿瘤标志物水平方面,CEA作为广谱肿瘤标志物,其血清水平与肿瘤的大小、分期以及预后密切相关[19]。本研究中联合组患者治疗后CEA水平低于对照组,且2组患者治疗后均较治疗前明显降低,提示联合治疗对肿瘤的抑制作用更为显著,能有效降低肿瘤的活性和负荷。值得注意的是,联合组治疗后的不良反应发生率与对照组相比无显著差异,提示伽马刀单次高剂量照射方案并未显著增加放射性脑损伤的发生风险。这与NCCN指南和中国CSCO指南中关于"在全身治疗有效控制的情况下,若存在体积较大的病灶或对TKI耐药风险较高的患者,考虑局部放疗以降低脑转移灶复发风险"的建议相符。另外,本研究并未观察到严重的脑部神经功能缺损或放射性脑水肿,这进一步支持了联合治疗的安全性。也说明在不增加不良反应发生风险的前提下,联合治疗实现了疗效和生活质量的双重提升,具有较高的安全性和可行性。分析原因为:头部伽马刀和奥希替尼联合使用可能产生了协同作用,一方面,头部伽马刀对脑部转移瘤进行局部高剂量照射,直接破坏肿瘤细胞结构并释放肿瘤相关抗原,激活机体的免疫系统[6,17-18];而奥希替尼可以抑制肿瘤细胞的生长和增殖,同时增强免疫系统对肿瘤细胞的识别和杀伤作用。另一方面,奥希替尼可以抑制肿瘤细胞的修复机制,使经过伽马刀照射后的肿瘤细胞难以修复受损的DNA,从而增强了放疗效果[5,19]。两者协同作用使得联合治疗在控制肿瘤生长、提高生存率和改善生活质量方面优于单纯的奥希替尼治疗。

综上所述,针对EGFR基因突变型NSCLC脑转移患者,与单纯奥希替尼治疗相比,头部伽马刀联合奥希替尼治疗可提升疗效、生活质量,降低CEA水平,且并未增加不良反应发生风险。

[参考文献]

[1] Heather A, Wakelee ML, Terufumi K, et al. Perioperative pembrolizumab for early stage non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2023,389(6):491-503. doi:10.1056/NEJMoa2302983.

[2] 李 帅,徐姝玫,黎露蔚,等. 非小细胞肺癌脑转移的治疗研究进展[J]. 巴楚医学,2024,7(1):118-123. doi:10.3969/j.issn.2096-6113.2024.01.019.

[3] 潘军帆,吴仕文,涂 洵,等. EGFR基因突变型与野生型非小细胞肺癌脑转移预后的病例对照研究[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2020,27(11):1272-1277. doi:10.3872/j.issn.1007-385X.2020.11.010.

[4] 徐 菲,王 燕. 人表皮生长因子受体2突变型非小细胞肺癌的治疗现状与展望[J]. 中华肿瘤杂志,2020,42(10):829-837. doi:10.3760/cma.j.cn112152-20200303-00163.

[5] 毛龙飞,吴 琼,孙 格,等. 用于临床治疗非小细胞肺癌的EGFR抑制剂的研究进展[J]. 中国药物化学杂志,2021,31(2):152-161. doi:10.14142/j.cnki.cn21-1313/r.2021.02.009.

[6] 何春雷,宋传臣,白永瑞. 伽玛刀分期与分次治疗大于3cm非小细胞肺癌脑转移瘤的疗效比较[J]. 现代肿瘤医学,2022,30(9):1657-1660. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2022.09.026.

[7] 中华医学会肿瘤学分会,韩宝惠,张岩巍. 中华医学会肺癌临床诊疗指南患者版(2024版)[J]. 中华肿瘤杂志,2025,1(1):26-38. doi:10.3760/cma.j.cn112152-20241024-00464.

[8] 中国医师协会肿瘤医师分会,中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. 肺癌脑转移中国治疗指南(2021年版)[J]. 中华肿瘤杂志,2021,43(3):269-281. doi:10.3760/cma.j.cn112152-20210104-00009.

[9] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors[J]. J Nud Med,2009,50(1):122-150. doi:10.2967/jnumed.108.057307.

[10] Mor V, Laliberte L, Morris JN, et al. The Karnofsky performance status scale. An examination of its reliability and validity in a research setting[J]. Cancer, 1984, 53(9): 2002-2007. doi: 10.1002/1097-0142(19840501)53:9<2002::aid-cncr2820530933>3.0.co;2-w.

[11] 都元涛,方积乾. 世界卫生组织生存质量测定量表中文版介绍及其使用说明[J]. 中国组织工程研究,2000,4(8):1127-1129. doi:10.3321/j.issn:1673-8225.2000.08.002.

[12] Chen AP, Setser A, Anadkat MJ, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the common terminology criteria for adverse events version 4.0[J]. J Am Acad Demmatol, 2012, 67(5): 1025-1039. doi:10.1016/j.jaad.2012.02.010

[13] 李亚杰,郭少贤,吕冠群,等. γ刀分次立体定向放射治疗对非小细胞肺癌脑转移瘤的临床疗效及剂量学探讨[J]. 中国医学装备,2020, 17(11): 18-22. doi: 10.3969/J. ISSN. 1672-8270.2020.11.005.

[14] 贾燕华,陈日新,李竟长,等. 放疗同步EGFR-TKI治疗与先放疗后EGFR-TKI治疗在EGFR基因突变型非小细胞肺癌脑转移中的应用效果对比[J]. 广西医学,2022,1(6):44-45. doi:10.11675/j.issn.0253-4304.2022.06.03.

[15] 江 舟,陈建华. 安罗替尼联合埃克替尼治疗ⅢB/Ⅳ期EGFR基因突变型非小细胞肺癌患者的疗效及安全性[J]. 医学临床研究,2022, 39(7): 1002-1005. doi: 10.3969/j. issn. 1671-7171.2022.07.012.

[16] 张弥兰. 非小细胞肺癌脑膜转移的相关临床研究及预后分析[D]. 郑州市:郑州大学,2022. doi:10.27466/d.cnki.gzzdu.2022.000008.

[17] 林 磊,许自强,杨 卓,等. 头部伽马刀治疗非小细胞肺癌脑转移的临床效果及预后情况分析[J]. 实用癌症杂志,2023,38(3):468-471. doi:10.3969/j.issn.1001-5930.2023.03.030.

[18] 赵东海,杜汉强,王嘉嘉,等. 伽玛刀治疗对脑转移瘤病人认知功能及生活质量影响的研究[J]. 中国微侵袭神经外科杂志,2020,25(5):205-208. doi:10.11850/j.issn.1009-122X.2020.05.004.

[19] 黄 龙,刘安文,梅世琪. 奥希替尼联合化疗在伴有EGFR突变晚期非小细胞肺癌一线治疗中的应用[J]. 循证医学,2024,24(1):26-31. doi:10.12019/j.issn.1671-5144.2024.01.005.

(编辑:贺绍梅)