

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.05.004

依托泊苷与拓扑替康对小细胞肺癌患者的远期 预后及 LincRNA 水平的影响*

王 刚, 吕金燕, 王若雨, 赵 婧, 刘 莹, 唐荣彬
(大连大学附属中山医院肿瘤一科, 辽宁大连 116001)

摘要:目的 探讨依托泊苷联合顺铂方案(EP 方案)与拓扑替康联合顺铂方案(TP 方案)对于小细胞肺癌(SCLC)患者远期及长链非编码 RNA(LincRNA)的影响。方法 将该院收治的 62 例 SCLC 患者随机分为 EP 组与 TP 组, 分别给予相应的化疗方案, 比较两组患者的疗效及预后, 于治疗前、治疗后 1 个月、治疗后 3 个月检测患者血清 LincRNA MEG3 水平, 并采用 Pearson 相关分析探讨其与患者预后的相关性。结果 EP 组患者客观缓解率为 71.0%, 无进展生存期为(5.3±2.2)个月, 总生存期为(8.8±3.5)个月; TP 组患者客观缓解率为 64.5%, 无进展生存期为(5.6±2.3)个月, 总生存期为(9.0±3.7)个月; 两组患者比较, 客观缓解率、无进展生存时间、中位生存期差异均无统计学意义($P>0.05$); 两组患者贫血、血小板减少、恶心呕吐、肝功能异常等并发症发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); EP 组患者血清 MEG3 水平显著高于 TP 组患者($P<0.05$); 相关分析提示治疗前血清 LincRNA MEG3 水平与总生存期之间存在负相关关系($r=-0.356, P<0.05$)。结论 EP 方案与 TP 方案对于 SCLC 患者疗效相当, 对预后无显著影响, 不良反应无显著差异, 而治疗前血清 LincRNA MEG3 水平与患者预后存在明显相关性, 可以作为判断预后的有效指标。

关键词: 依托泊苷; 拓扑替康; 小细胞肺癌; 长链非编码 RNA; 预后

中图分类号: R734.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)05-0586-03

Effects of etoposide and topotecan on long-term prognosis and LincRNA of patients with small cell lung cancer*

WANG Gang, LYU Jinyan, WANG Ruoyu, ZHAO Jing, LIU Ying, TANG Rongbin

(First Department of Oncology, Zhongshan Hospital Affiliated of
Dalian University, Dalian, Liaoning 116001, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of etoposide combined with cisplatin (EP regimen) and topotecan combined with cisplatin (TP regimen) on the prognosis and level of long intergenic non-coding RNAs (LincRNA) of patients with small cell lung cancer (SCLC). **Methods** Sixty-two patients with SCLC were randomly divided into two groups: EP group and TP group. The patients were treated with chemotherapy regimen. The curative effect, prognosis and LincRNA MEG3 levels of the two groups were compared before and after treatment. Pearson correlation was used to analyze the relationship between MEG3 and prognosis of patients. **Results** The objective response rate of patients in the EP group was 71.0%, and the progression-free survival time and the overall survival time of the patients in the EP group were (5.3±2.2) months and (8.8±3.5) months. The objective response rate, the progression-free survival time and the overall survival time of the TP group were 64.5%, (5.6±2.3) months and (9.0±3.7) months, respectively. The differences of the indicators between the two groups were not statistical significant ($P>0.05$). There was no significant difference in the incidence of complications such as anemia, thrombocytopenia, nausea and vomiting, and liver function abnormality ($P>0.05$). The serum LincRNA MEG3 level in patients with longer survival time was significantly than patients in short survival time patients ($P<0.05$). Pearson analysis showed a negative correlation between serum LincRNA MEG3 levels and survival time ($r=-0.356, P<0.05$). **Conclusion** EP regimen and TP regimen have similar effects on patients with SCLC, with no different effect on prognosis, no difference in adverse reactions. Serum LincRNA MEG3 levels are correlated with prognosis of patients, which can be used as an effective indicator of prognosis.

Key words: etoposide; topotecan; small cell lung cancer; long intergenic non-coding RNAs; prognosis

* 基金项目: 辽宁省卫生和计划生育委员会项目(2016C475)。

作者简介: 王刚, 男, 副主任医师, 主要从事肺癌及姑息治疗方面的研究。

随着全球疾病谱的变化,肿瘤早已成为导致人类死亡的重要原因之一,而肺癌是最常见的恶性肿瘤之一^[1]。其中,小细胞肺癌(SCLC)患者约占所有肺癌患者的15%~20%,恶性程度较高,患者诊断时往往已发生了广泛转移,从而失去了手术机会^[2]。因此,以化疗为主的综合治疗是治疗SCLC患者的主要手段,其中以铂类为主的二药化疗方案是治疗SCLC的主要方案^[3],目前主要有依托泊苷联合顺铂方案(EP方案)与拓扑替康联合顺铂方案(TP方案),但这两种方案对患者疗效及预后的影响仍然存在争议^[4]。近年来研究发现,长链非编码RNA(LincRNA)与肿瘤间存在密切联系^[5]。本研究采用单中心随机对照双盲研究的方法,比较了EP方案与TP方案对于SCLC患者疗效及预后的影响,并研究了患者血清LincRNA MEG3水平与患者生存期的关系,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院2012年4月至2015年4月收治的62例SCLC患者作为研究对象,所有患者均符合以下纳入标准:(1)符合《2014年第一版NCCN小细胞肺癌治疗指南解读》^[6]中SCLC的诊断标准,经细胞学或组织学证实为SCLC;(2)患者为初次治疗,未接受过其他治疗;(3)美国退伍军人肺癌协会(VAIG)分期为广泛期;(4)患者年龄≥18岁;(5)预计生存期≥3个月;(6)未合并其他严重的器官功能不全;(7)患者能够配合研究及随访,并愿意签订知情同意书。排除标准:(1)曾接受或正在接收其他抗癌治疗;(2)无可测量病灶或不能评估病灶;(3)中枢神经系统转移;(4)合并严重心血管系统疾病或重要脏器功能不全;(5)其他不适宜参与研究的情况。采用随机数字表法将患者随机分为EP组与TP组。EP组患者31例,其中男20例,女11例;年龄24~75岁,平均(56.4±15.4)岁。TP组患者31例,其中男20例,女11例;年龄24~75岁,平均(56.4±15.4)岁。两组患者在性别、年龄、合并症等方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 EP组患者给予EP方案:顺铂20 mg/m²,依托泊苷60 mg/m²,静脉滴注,治疗第1~3天,21 d为1个疗程,连续4个疗程。TP组患者给予TP方案:顺铂20 mg/m²,拓扑替康1.25 mg/m²,静脉滴注,治疗第1~8天,21 d为1个疗程,连续4个疗程。两组患者及医务人员在治疗过程中均不了解患者的治疗方案,治疗期间给予5-羟色胺阻滞剂镇吐,给予重组人细胞集落因子刺激白细胞增生,给予盐酸洛哌丁胺止泻等对症治疗^[7]。

1.3 评价指标 根据RECIST1.0实体瘤疗效标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)以及进展(PD)。客观缓解率(ORR)=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。治疗期间观察两组患者贫血、血小板减少、恶心呕吐、肝功能异常等并发症发生情

况。本研究采用门诊随访或电话随访的方法,观察患者的远期疗效,生存期包括无进展生存期(PFS)和总生存期(OS),PFS为自治疗开始到患者病情进展或死亡的时间。OS为自治疗开始到患者死亡或末次随访的时间^[8]。

1.4 LincRNA MEG3水平检测 于治疗前、治疗后1个月、治疗后3个月抽取患者静脉血,采用qRT-PCR方法检测患者血清LincRNA MEG3水平。MEG3引物设计如下,F:5'-ATC ATC CGT CCA CCT CCT TGT CTT C-3';R:5'-GTA TGA GCA TAG CAA AGG TCA GGG C-3'。

1.5 统计学处理 采用SPSS21.0进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;两组患者生存情况的比较采用Kaplan-Meier法,血清LincRNA MEG3与生存期的关系采用Pearson相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期临床疗效的比较 EP组的ORR为71.0%,与TP组患者的ORR(64.5%)比较,差异无统计学意义($P=0.339$)。见表1。

表1 EP组与TP组患者近期疗效的比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD
TP组	31	8(25.8)	12(38.7)	9(29.0)	2(6.5)
EP组	31	11(35.5)	10(32.3)	6(19.4)	4(12.9)

2.2 两组患者远期疗效的比较 EP组PFS及OS分别为(5.3±2.2)个月、(8.8±3.5)个月,TP组PFS及OS分别为(5.6±2.3)个月、(9.0±3.7)个月,两组患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 两组患者治疗前后血清LincRNA MEG3水平 两组患者治疗后LincRNA MEG3水平显著低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),而两组间LincRNA MEG3水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。Pearson相关分析提示治疗前血清LincRNA MEG3水平与患者PFS呈负相关($r=-0.356, P<0.05$)。见表2。

表2 EP组与TP组治疗前后血清LincRNA MEG3水平($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月
EP组	31	9.5±1.2	8.4±0.8	6.5±1.1
TP组	31	9.2±0.9	8.0±1.2	6.2±0.9
t		1.113 6	1.544 2	1.175 2
P		0.269 9	0.127 8	0.244 5

2.4 两组患者治疗期间不良反应发生情况的比较 两组患者的粒细胞减少、腹泻、消化道反应、贫血、血小板减少等并发症发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表 3 EP 组与 TP 组治疗期间不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	粒细胞减少	腹泻	消化道反应	贫血	血小板减少
EP 组	31	23(74.2)	6(19.4)	10(32.3)	12(38.7)	5(16.1)
TP 组	31	20(64.5)	10(32.3)	9(29.0)	13(41.9)	7(22.6)
χ^2		0.683 0	1.347 8	0.075 9	0.067 0	0.413 3
P		0.408 6	0.245 7	0.782 9	0.795 7	0.520 3

3 讨 论

SCLC 是一种特殊类型的肺部恶性肿瘤,其具有高度侵袭性、增殖指数高、倍增时间短和易扩散转移等特点,其恶性程度较高,自然病程仅 2~4 个月^[9]。自 20 世纪 90 年代后,以铂类为主的化疗方案成为了广泛期 SCLC 患者一线治疗方案,但其疗效非常有限^[10]。临床对于化疗方案的改善研究并未取得明显进展,通过联合用药、维持治疗、密集化疗等方法,并改善了 SCLC 患者的生存情况。近年来,有研究发现,与传统治疗方案相比,伊替利康联合铂类治疗广泛期 SCLC 能够明显提高 ORR^[11]。拓扑替康与伊替利康是半合成的喜树碱衍生物,作用机制为抑制拓扑异构酶 I^[12]。目前,拓扑替康与伊替利康已成为治疗 SCLC 的二线治疗方案^[7]。依托泊苷为周期特异性药物,作用于细胞周期的 S 期与 G2 早期,同样作用于拓扑异构酶 I,同样为治疗 SCLC 的二线治疗方案^[13]。彭慧等^[14]回顾性分析了 90 例广泛期 SCLC 患者治疗的临床疗效,结果表明伊替利康与依托泊苷联合铂类治疗 SCLC 无明显差异。但目前对于拓扑替康与依托泊苷的对比研究仍缺乏相关证据。本研究采用单中心随机对照双盲试验,比较 TP 方案与 EP 方案治疗 SCLC 的近期和远期临床疗效。结果表明两组患者在短期和长期疗效方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者的不良反应发生率比较,差异也无统计学意义($P > 0.05$)。近年来,LincRNA 逐渐成为肿瘤领域研究的热点所在^[15]。MEG3 基因为第一个发现的有抑制肿瘤功能的 LincRNA^[16]。大量研究表明,与正常组织相比,LincRNA MEG3 在多种脏器肿瘤组织中表达显著降低,孟菲菲等^[17]通过研究胃癌组织 LincRNA 与预后关系,结果表明两者间存在显著的负相关关系。本研究对患者血清 LincRNA MEG3 与患者生存期进行了相关性分析,结果表明患者生存期越长,血清 LincRNA MEG3 越低,与其他研究一致。综上所述,EP 方案与 TP 方案对于 SCLC 患者疗效相当,对预后无明显影响,不良反应无明显差异,而治疗前血清 LincRNA MEG3 水平与患者预后存在明显相关性,可以作为判断预后的有效指标。

参考文献

[1] 韩忠诚,马丽丽,柳江,等.伊立替康与拓扑替康单药治疗老年小细胞肺癌的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2014,30(4):360-362.

[2] 尹良伟,马海英,王颖,等.顺铂联合依托泊苷或伊立替康及拓扑替康一线治疗小细胞肺癌的比较研究[J].中华肿瘤防治杂志,2013,20(10):782-785.

[3] 张中冕,刘萍,田薇薇,等. EP 方案联合放疗序贯拓扑替康治疗小细胞肺癌 53 例[J]. 医学争鸣,2005,26(13):1229.

[4] 丁新民,冯华松,伏婷婷,等. 紫杉醇顺铂方案联合同步放疗治疗顺铂依托泊苷化疗不敏感局限期小细胞肺癌的临床疗效[J]. 中国老年学杂志,2016,36(2):344-346.

[5] DIAZ-BEYA M, BRUNET S, NOMDEDEU J, et al. The lincRNA HOTAIRM1, located in the HOXA genomic region, is expressed in acute myeloid leukemia, impacts prognosis in patients in the intermediate-risk cytogenetic category, and is associated with a distinctive microRNA signature[J]. Oncotarget, 2015, 6(31):31613-31627.

[6] 曹子昂. 2014 第一版 NCCN 小细胞肺癌治疗指南解读[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 5(12):79-81.

[7] 邢锴元,李峻岭. 拓扑替康每周方案二线化疗对敏感型复发小细胞肺癌的疗效及安全性分析[J]. 中国全科医学, 2015, 18(18):2127-2130.

[8] 刘萍. 依托泊苷胶囊联合沙利度胺维持治疗广泛期小细胞肺癌效果观察[J]. 郑州大学学报(医学版), 2013, 48(3):401-403.

[9] 张治平,李振辉,张大福,等. 肺部鳞癌,腺癌和小细胞性肺癌 128 层螺旋 CT 低剂量灌注的差异性研究[J/CD]. 转化医学电子杂志, 2016, 3(4):6-9.

[10] 贾友超,臧爱民,宋会颖,等. 回生口服液联合顺铂方案化疗对肺癌患者免疫功能影响分析[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2014, 6(11):54-56.

[11] 王慧娟,闫相涛,路平,等. 伊立替康联合顺铂与依托泊苷联合顺铂方案一线治疗广泛期小细胞肺癌的多中心临床研究结果[J]. 中国癌症杂志, 2011, 21(10):783-788.

[12] 赵明利,毕清,任宏轩,等. 伊立替康与拓扑替康二线治疗 43 例小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国癌症杂志, 2011, 21(2):156-158.

[13] 丁宁,孙国平. 依托泊苷软胶囊单药二线治疗老年广泛期小细胞肺癌的临床疗效及安全性[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(4):868-869.

[14] 彭慧,庄亮,魏瑶,等. 依托泊苷、伊立替康分别联合顺铂方案不同序贯顺序治疗广泛期小细胞肺癌的回顾性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(21):1791-1795.

[15] WU H, ZHENG J, DENG J, et al. LincRNA-uc002yug. 2 involves in alternative splicing of RUNX1 and serves as a predictor for esophageal cancer and prognosis[J]. Oncogene, 2015, 34(36):4723-4734.

[16] LEE S M, JAMES L E, QIAN W, et al. Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer [J]. Thorax, 2009, 64(1):75-80.

[17] 孟菲菲,司君利,刘璐,等. 长链非编码 RNAMEG3 在胃癌中的表达及其与预后的关系[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(15):659-662.