

NRAS 突变的晚期黑色素瘤患者一线化疗疗效分析

郝静温 翔王颖*

包头肿瘤医院 内蒙古包头 014030

摘要: 目的: 本文对 NRAS 突变的晚期黑色素瘤患者一线化疗疗效作进一步分析, 为临床提供有效参考依据。方法: 对 2018 年 10 月 -2022 年 10 月期间在本院就诊的 NRAS 突变的晚期黑色素瘤患者 (n=30 例) 为研究对象, 给予患者一线化疗, 按不同治疗方案进行分组, 甲组 (22 例) 和乙组 (8 例), 前者采用替莫唑胺 / 达卡巴嗪 + 顺铂, 后者采用紫杉醇 / 白蛋白紫杉醇 + 卡铂, 对比近期疗效、远期生存。结果: 两组一线化疗客观有效率、中位 PFS、中位 OS 比较, $P > 0.05$, 差异无统计学意义, 不良反应发生率 1-2 级较 3-4 级高 (88.89% > 11.11%), 消化道反应 8(44.44%)、骨髓抑制 5(27.78%)、转氨酶升高 2 (11.11%)。结论: 分析表明, 一线化疗对 NRAS 突变的晚期黑色素瘤患者有一定的疗效, 一线含紫杉醇 / 白蛋白紫杉醇的化疗疗效优于含替莫唑胺 / 达卡巴嗪化疗组, 疗效良好, 对患者更有益, 对此方案建议在临床中推广应用。

关键词: NRAS 突变; 晚期黑色素瘤; 一线化疗; 疗效分析

Efficacy of first-line chemotherapy in advanced melanoma patients with NRAS mutations

Jing Hao, Xiang Wen, Ying Wang*

Baotou Tumor Hospital 014030, Baotou, Inner Mongolia

Abstract: Objective: To further analyze the first-line chemotherapy effect of patients with advanced melanoma with NRAS mutation, so as to provide effective reference for clinical practice. Methods: The patients with advanced melanoma with NRAS mutation (n=30 cases) who visited our hospital from October 2018 to October 2022 were treated with first-line chemotherapy. The patients were divided into two groups according to different treatment schemes: group A (22 cases) and group B (8 cases). The former used temozolomide/dacarbazine+cisplatin, and the latter used paclitaxel/albumin paclitaxel+carboplatin. The short-term efficacy and long-term survival were compared. Results: The objective effective rate, median PFS and median OS of first-line chemotherapy in the two groups were compared, $P > 0.05$, and there was no significant difference. The incidence of adverse reactions in 1-2 grades was higher than that in 3-4 grades (88.89% > 11.11%), gastrointestinal reactions were 8 (44.44%), myelosuppression was 5 (27.78%), and transaminase was 2 (11.11%) higher. Conclusion: The analysis shows that first-line chemotherapy has a certain effect on patients with advanced melanoma with NRAS mutation. The first-line chemotherapy with paclitaxel/albumin paclitaxel is superior to the chemotherapy with temozolomide/dacarbazine, which has a good effect and is more beneficial to patients. It is suggested that this scheme be popularized in clinical practice.

Keywords: NRAS mutation; Advanced melanoma; First line chemotherapy; Efficacy analysis

医院皮肤恶性肿瘤中, 恶性黑色素瘤十分常见, 通常是由黑色素细胞异常增生所致, 病情严重、进展迅速, 可严重损害患者的身心健康, 降低患者的生活质量。NRAS 突变可发生于多种肿瘤, 通过多途径激活细胞内信号传导通路诱导细胞周期失调, 导致肿瘤细胞增殖, 疾病进展快, 预后差, 目前, 医院可采取药物与手术等疗法来对恶性黑色素瘤患者进行干预, 但因 RAS 蛋白表面平滑, 缺乏结合药物的疏水口袋, 尚无特异性靶向药物, 晚期治疗手段受到限制, 化疗是晚期黑色素瘤治疗的重要手段。达卡巴嗪是晚期黑色素瘤治疗的金标准, 达卡巴嗪在内的化疗是中国晚期黑色素瘤治疗的重要手段^[1]。本文选取 30 例 NRAS 突变的晚期黑色素瘤患者, 于 2018 年 10 月 -2022 年 10 月期间在本院就诊治疗, 着重分析一线化疗用于 NRAS 突变的晚期黑色素瘤患者的疗效价值, 具体内容如下。

一、资料与方法

1.1 一般资料

研究筛选出了一共 30 例 NRAS 突变的晚期黑色素瘤患者为研究对象, 都于 2018 年 10 月 -2022 年 10 月进入本院治疗, 按不同治疗方案进行分组, 甲组 (22 例) 和乙组 (8 例)。甲组患者男 15 例, 女 7 例; 患者年龄 (31-77) 岁, 均值 (54.32 ± 5.63) 岁; 乙组患者男 6 例, 女 2 例; 患者年龄 (32-77) 岁, 均值 (54.73 ± 5.91) 岁; 两组数据比较, $p > 0.05$, 具有可比性。所有入选患者都已明确知道研究过程并签署了知情同意书。排除标准 (1) 严重心理障碍者。(2) 意识不清者。(3) 急性传染性疾病者。(4) 妊娠及哺乳期妇女。(5) 认知障碍者。(6) 其它恶性肿瘤者。(7) 精神病者。(8) 中途转诊者。(9) 全身感染者。(10) 过敏体质者。

1.2 方法

1.2.1 甲组采用替莫唑胺 / 达卡巴嗪 + 顺铂。

第 1d- 第 5d, 替莫唑胺 200mg/m², 达卡巴嗪 250mg/m², 第 1d- 第 3d, 顺铂 75mg/m², 28 天为 1 个周期。

1.2.2 乙组采用紫杉醇 / 白蛋白紫杉醇 + 卡铂。

第 1d、第 8d，紫杉醇 175mg/m²，28 天 1 个周期，白蛋白紫杉醇 260 mg/m²，21 天 1 个周期，卡铂 AUC=5，21 天 1 个周期。

1.2.3 收集所有入选患者的临床资料，包括年龄、性别、NRAS 突变位点、原发部位及一线治疗前 ECOG 评分、乳酸脱氢酶 (LDH) 水平、转移器官数目、疾病分期，总结化疗疗效，随访预后生存数据。

1.2.4 随访。通过诊记录查询患者练习电话进行随访，对患者的无进展生存期 (PFS) 即一线治疗开始到疾病进展或死亡的时间、总生存期 (OS) 即一线治疗开始至任何原因死亡的时间的预后指标进行评估^[2]。

1.3 疗效评价

疗效评价应用 RECIST1.1，完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、疾病进展 (PD)，客观缓解率 (ORR) CR+PR，疾病控制率 (DCR) CR+PR+SD^[3]。

1.4 统计学方法

调研中所有数据资料均运用 SPSS23.0 系统实行专业分析，当中计数数据运用 ($\bar{x} \pm s, \%$) 代替，定量资料分析运用 t 值检测，定性资料分析运用 χ^2 检测或 Fisher 精确检验，生存分析采用 Kaplan-Meier 法行 Log-rank 检验，若比照结果 $P < 0.05$ ，则说明实验价值显现。

二、结果

2.1 患者基线特征

30 例 NRAS 突变晚期黑色素瘤患者，男 21 例 (70.00%)，女 9 例 (30.00%)，ECOG 体力状态评分 ≥ 1 级 16 (53.33%)，LDH 水平升高 13 (43.33%)，肝转移 8 (26.67%)，脑转移 2 (6.67%)。肢端型 11 例 (36.67%)，黏膜型 9 (30.00%)，皮肤型 4 (13.33%)，其他 3 (10.00%)，眼来源黑色素瘤 3 (10.00%)。NRAS2 号外显子突变 9 (30.00%)，NRAS3 号外显子突变患者 21 (70.00%)。

2.2 晚期黑色素瘤患者近期疗效、远期疗效与临床病理特征的关系见表 1

表 1 晚期黑色素瘤患者近期疗效、远期疗效与临床病理特征的关系

临床病理参数	近期疗效与临床病理特征的关系			远期疗效与临床病理特征的关系			
	例数 (n)	ORR (%)	P	中位 PFS (月, 95%CI)	P	中位 OS (月, 95%CI)	P
年龄 (岁)			0.443		0.186		0.396
< 60	19	5.26		3.76 (2.75-4.63)		13.91 (9.87-17.92)	
≥ 60	11	9.09		4.41 (2.93-5.87)		12.33 (8.35-16.38)	
性别			0.715		0.395		0.881
男	21	9.52		3.34 (1.82-4.83)		14.31 (10.85-17.93)	
女	9	11.11		4.22 (3.11-5.37)		12.85 (9.5-16.12)	
ECOG 评分			0.151		0.358		0.047
0	14	7.14		4.65 (3.72-5.57)		17.02 (13.85-20.36)	
≥ 1	16	12.50		2.83 (1.85-3.96)		11.56 (8.92-14.17)	
LDH			0.527		0.003		0.013
< ULN	17	5.88		4.61 (3.70-5.53)		16.52 (13.11-19.87)	
\geq ULN	13	7.69		2.83 (1.86-3.97)		9.83 (8.85-10.96)	
转移器官数目 (个)			0.758		0.935		0.171
≤ 3	20	15.00		4.25 (3.32-5.17)		15.93 (13.22-18.59)	
> 3	10	10.00		3.11 (1.50-4.67)		10.90 (8.81-13.05)	
NRAS 突变位点			0.369		0.151		0.244
2 号外显子	9	11.11		5.42 (4.61-6.23)		14.63 (10.67-18.72)	
3 号外显子	21	4.76		3.31 (2.30-4.35)		12.03 (7.81-16.20)	

亚型		0.455	0.927	0.475
肢端型	11	9.09	3.44 (1.41-5.50)	14.11 (11.30-16.98)
黏膜型	9	11.11	4.23 (3.38-5.26)	9.82 (8.65-11.17)
皮肤型	4	0	3.10 (0.55-6.57)	17.10 (10.82-23.49)
原发不明及眼来源	6	0	2.33 (0.56-4.23)	19.27 (7.03-31.69)

2.3 不良反应分析

30 例患者中共 18(60.00%) 出现不良反应, 1-2 级不良反应 16(88.89%), 3-4 级不良反应 2(11.11%), 主要有消化道反应 8(44.44%)、骨髓抑制 5(27.78%)、转氨酶升高 2 (11.11%)。

三、讨论

恶性黑色素瘤病因主要是黑色素细胞恶变, 可引起皮肤溃疡、出血与疼痛等症状, 若不积极干预, 将会导致严重后果^[4]。相关资料中提及, 恶性黑色素瘤的发生与肤色白皙、过多紫外线暴露、黑色素瘤家族史、晒伤史、药物和免疫系统衰弱等因素都有着较为密切的关系, 可损害病人身体健康。伴有 NRAS 突变的晚期黑色素瘤恶性程度高, 预后差, 需给予患者针对性的治疗措施, 但是临床中 NRAS 突变晚期黑色素瘤患者可供选择的治疗手段有限。针对性治疗主要包括以 PD-1 单抗为主的免疫治疗和以 MEK 抑制剂为主的靶向治疗, 现阶段, PD-1 单抗在国内仅获批二线治疗适应证, 因人种差异, PD-1 单抗在中国人群中的治疗效果不是特别的显著, MEK 抑制剂在现阶段还处在临床试验阶段, 未获批用于临床 NRAS 突变晚期黑色素瘤患者的治疗。^[5]

综上所述, 一线化疗对 NRAS 突变晚期黑色素瘤有一定疗效, 一线使用含紫杉醇 / 白蛋白紫杉醇化疗相比于达卡巴嗪 / 替莫唑胺的化疗疗效会更明显, 对 NRAS 突变晚期黑色素瘤患者来说是更有利的方案。

参考文献:

[1] 王一芩, 周佳磊, 白凯文, 等. 黑色素瘤的发病机制和治疗方法研究进展 [J]. 药物生物技术, 2019, 26(4): 357-361.

[2] 向梅, 梁宪斌, 赵东丽, 等. 黏膜黑色素瘤原发部位与转移部位相关性分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(5): 864-867.

[3] 黄复雪, 李丹丹, 文习之, 等. 中国黏膜黑色素瘤的临床特点及基因突变分析 [J]. 中山大学学报 (医学科学版), 2019, 40(2): 244-250.

[4] 陈浩. 黑色素瘤中新鉴定的与免疫检查点抑制剂疗效相关的生物标志物 [D]. 天津: 天津医科大学, 2019.

[5] 杨玥, 连斌, 王轩, 等. 抗 PD-1 单抗联合化疗及抗血管生成药物治疗晚期黑色素瘤的疗效和安全性 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(3): 225-229.

通讯作者: 王颖