

·临床研究·

晚期非小细胞肺癌 p53 和 ERCC1 表达状态与顺铂为主的联合方案化疗的近期有效率的相关性研究^{*}

鞠放 汪青 清水汪 孟蓉蓉 王雅杰[△]

(上海第二军医大学附属长海医院肿瘤科 上海 200433)

摘要 目的 研究晚期非小细胞肺癌不同的 p53 和 ERCC1 表达状态与基于顺铂为主的姑息化疗近期有效率的相关性。方法 对经顺铂联合多西他赛或顺铂联合吉西他滨治疗的 48 例晚期非小细胞肺癌患者进行回顾性分析,利用既往免疫组化资料,观察基于顺铂为主的方案近期有效率(RR)的影响因素及化疗不良反应。结果 全组 48 例患者均完成至少两周期化疗,并行疗效评价。该组患者化疗的近期有效率为 28 例(58.3%),RR 与不同的转移病灶部位($P=0.042$)及病灶数目($P=0.034$)有显著差异。该类方案的近期有效性与 ERCC1 状态($P=0.012$)密切相关,而与 p53 表达状态($P=0.401$)无关。毒性反应主要是骨髓抑制、脱发及消化道反应等。结论 晚期非小细胞肺癌 ERCC1 阴性患者较 ERCC1 阳性患者运用顺铂为主的联合方案化疗的近期有效率较高。ERCC1 可能是顺铂疗效预测的敏感因子。p53 的表达状态可能不是该类方案的疗效预测因子。

关键词 非小细胞肺癌 顺铂;ERCC1 基因;p53

中图分类号 R737.9 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)05-876-04

Association of the Advanced Non-Small Cell Lung Cancer p53 and ERCC1 Expression Status with the Short-Term Effect of Combined Chemotherapy Revolved Around Cisplatin^{*}

JU Fang, WANG Qing, QING Shui-wang, MENG Rong-rong, WANG Ya-jie[△]

(Department of oncology, Changhai Hospital of the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Objective: This study is to explore the correlation of the advanced non-small cell lung cancer p53 and ERCC1 expression status with the Short-term effect of combined chemotherapy revolved around cisplatin. **Methods:** After cisplatin combined docetaxel or cisplatin combined gemcitabine treatment, 48 advanced non-small cell lung cancer patients combined past Immunohistochemical data were analyzed retrospectively. All patients with complete clinical and pathological data were observed as well as the Short-term effect impact factors of the chemotherapy and chemotherapy adverse. **Results:** The whole group 48 patients have completed at least two cycles of chemotherapy, then completed efficacy evaluation. This group of patients of the chemotherapy recent response rate was 28 cases (58.3%), RR with different metastatic sites ($P=0.042$) and the number of Metastasis ($P=0.028$) were significantly different. The chemotherapy Short-term effect is closely related with ERCC1 expression status ($P=0.034$) and not with p53 expression status ($P=0.401$). Mainly toxicity symptoms were arrest of bone marrow, losing hair and archenteric indisposed. **Conclusions:** Advanced non-small cell lung cancer patients with ERCC1-negative have more effective Short-term effect of combined chemotherapy revolved around cisplatin than ERCC1-positive patients. ERCC1 may predict the efficacy of cisplatin-sensitive factor. The expression of p53 may not be predictors of the efficacy of cisplatin.

Key words: Non-small cell lung cancer; cisplatin; ERCC1; p53

Chinese Library Classification(CLC): R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)05-876-04

前言

铂类药物,尤其是顺铂广泛用于非小细胞肺癌的治疗^[1]。但是关于预测该类药物敏感性或者耐药性的因子,尚没有统一的观点。寻找特异的、针对顺铂疗效的预测因子是目前研究热点。为了提高晚期非小细胞肺癌治疗的针对性,以期达到对非小细

胞肺癌患者的个体化治疗。我们应用晚期非小细胞肺癌患的临床病理学资料,分析晚期非小细胞肺癌常见免疫组化指标 ERCC1 及 p53 的表达状态,与以顺铂为基础的晚期非小细胞肺癌的一线化疗近期有效率之间的关系,从而寻找可能针对顺铂的独立的预测指标。现将结果报道如下。

1 材料与方法

^{*} 基金项目:上海市科学技术委员会科研计划资助项目(06DZ19505);上海市卫生局科研计划项目(2009113)

作者简介 鞠放(1986),女,硕士研究生,住院医师,主要研究方向 恶性肿瘤的综合治疗

△通讯作者 王雅杰, Tel: 021-81873305, E-mail: yajiewa0459@163.com

(收稿日期 2011-08-04 接受日期:2012-08-26)

1.1 研究对象

本研究选择 2009 年 10 月至 2011 年 8 月期间,上海市长海医院收治的 48 例患者,所有患者均为非小细胞肺癌Ⅳ期(参照 2002 年 AJCC 非小细胞肺癌 TNM 分期标准),并均接受“顺铂联合多西他赛”或“顺铂联合吉西他滨”方案化疗。入组标准:Karnofsky(KPS)评分 ≥ 70 分。化疗前查血常规、肝、肾功能及心电图均正常,预计生存期不少于 3 个月,所有患者均既往未使用含顺铂或其他铂类的方案化疗,且属于晚期一线方案化疗。研究终点为 6 个周期化疗完成,或疗程中评价病情出现临床进展,需更换化疗方案。

全组患者均有完整的临床病理学资料。患者年龄 35 岁 - 72 岁,中位年龄为 54.5 岁。其中 65 岁以上 36 例,男性 34 例,女性 14 例,吸烟 38 例,不吸烟 10 例,伴有脑转移 8 例,骨转移 7 例,胸膜转移 20,内脏转移 16 例,病理类型:腺癌 23 例,鳞癌 20 例,大细胞肺癌 5 例。组织学分级:G2 级 26 例,G3 级 22 例;单发病灶者 30 例,多发病灶者 18 例,全组患者中首次接受化疗 28 例,曾接受过辅助化疗者 20 例。

1.2 治疗方法

全组 48 名患者均接受以顺铂为基础的联合方案化疗,具体用药为:30 名患者应用顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2 \text{ d1}$ + 多西他赛 $75\text{mg}/\text{m}^2 \text{ d1}$,每 21 天为一周期重复;余下 18 名患者接受顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2 \text{ d2}$ + 吉西他滨 $1250\text{mg}/\text{m}^2, \text{d1}, \text{d8}$,每 21 天为一周期重复。共 2~6 周期。用药时均予以水化、碱化以防止肾毒性。联合多西他赛组用药前 24h 予以口服醋酸地塞米松片 9mg,马来酸氯苯那敏片 4mg,行抗过敏预处理;化疗前予以肌注盐酸异丙嗪 25mg,地塞米松 5mg 经脉推注以加强抗过敏治疗。化疗过程中辅以 5 羟色胺受体拮抗剂 (5-HT) 止吐、并常规行护肝、保胃、保心等治疗。患者化疗前查血象均正常,于化疗结束后三天复查血象,对于白细胞 $<4.0 \times 10^9/\text{L}$ 者使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)

支持治疗。至少行 2 周期化疗后给予评价。

1.3 临床疗效评定

疗效评价标准按 RECIST 标准,所有患者均在化疗前后采用统一方法测量比较,测量肿瘤和 / 或转移灶的最大径及其垂直径,分别评价患者为临床完全缓解(complete clinical response, cCR),部分缓解(partial response, PR),疾病稳定(stable disease, SD),疾病进展(progressive disease, PD),从而定义近期总有效率(response rate, RR)为 CR+PR 的患者占有所有患者的百分比。

1.4 统计学处理

采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。近期有效率组间比较均用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验法。均以 P 值 <0.05 为统计显著差异标准。

2 结果

2.1 近期有效率

首先定义 ERCC1 及 p53 阳性标准,系免疫组化细胞染色后阳性细胞大于 10% 而染色后小于 10%者,均看做受体阴性。48 例患者中,ERCC1 阳性表达 21 例 (43.8%),p53 阳性表达 (52.1%)。全组 48 例患者均可耐受至少两个周期化疗,其疗效可评价。其中 CR 5 例(10.4%)、PR 23 例(47.9%)、近期客观有效(CR+PR) 28 例(58.3%)、SD 11 例(22.9%)、PD 9 例(18.8%)。晚期非小细胞肺癌患者 ERCC1 及 p53 表达状态与其他临床病理学特征表达情况无显著相关。该组患者基于顺铂的联合方案化疗的近期有效率与患者的性别、年龄、吸烟与否、不同病理类型、组织学分级、既往化疗史无显著相关,但不同的转移病灶部位 ($P=0.042$) 及病灶数目 ($P=0.034$) 的差异有显著性。近期有效率与不同 ERCC1 表达状态 ($P=0.012$) 的差异显著,与 p53 的表达状态差异不明显(见表 1)。

表 1 近期疗效与临床病理学特征间的关系

Table 1 The relationship between Short-term efficacy and clinic pathological characteristics

Groups	n	CR	PR	SD	PD	χ^2	P-value
Sex							
Male	34	3	17	7	7	0.012	0.915
Female	14	2	6	4	2		
Age							
≤ 65	12	1	4	3	4	1.829	0.176
> 65	36	4	19	8	5		
Smoking							
Yes	38	4	19	8	7	0.361	0.548
No	10	1	4	3	2		
Number of lesions							
Single	30	3	18	6	3	4.480	0.034
More than one	18	2	5	5	6		
Lesion sites							
Internal organs	16	0	7	5	4	8.215	0.042
Pleural	20	4	10	5	1		

Bones	7	1	5	1	0		
Brain	8	0	2	2	4		
Previous chemotherapy							
Yes	20	2	8	5	5	0.980	0.322
No	28	3	15	6	4		
Histological type							
Squamous cell carcinoma	23	3	11	6	3	0.158	0.924
Adenocarcinoma	20	2	9	4	5		
Large cell carcinoma	5	0	3	1	1		
Histological grade							
G2	26	3	14	6	3	1.160	0.281
G3	22	2	9	5	6		
ERCC1							
Positive	21	1	7	6	7	6.291	0.012
Negative	27	4	16	5	2		
p53							
Positive	25	3	13	6	3	0.689	0.401
Negative	23	2	10	5	6		

2.2 化疗毒副反应

在本研究中,全部患者未出现因无法耐受化疗副反应而暂停或更换方案者。化疗毒副反应主要集中在血液系统,其他毒性以消化系统多见。未出现心血管系统毒性和化疗导致的超敏反应。其中,血液系统发生Ⅱ、Ⅲ度骨髓抑制 32 人 (66.6%),Ⅳ度骨髓抑制 3 人 (6.3%)。Ⅳ度骨髓抑制患者于下一周期化疗时,予以多西他赛减量 20%处理。所有发生骨髓抑制的患者经 G-CSF 支持治疗后均好转并能顺利完成化疗。消化系统副反应以恶心、呕吐多见,30 人 (62.5%),予以 5-HT 对症处理后均可缓解。其他较主要的副反应有脱发 33 例 (68.8%),周围神经炎 10 例 (20.8%)。化疗完成后均能恢复。另外较为少见的副反应如口腔黏膜炎、关节肌肉酸痛、肝功能损害、面色潮红、手指发黑等程度较轻,经对症处理后均好转,并不影响患者的化疗耐受情况。

3 讨论

每年全世界大约有一百万人死于肺癌。85%的肺癌患者病理分型为非小细胞肺癌,这类肺癌也与较差的预后密切相关^[2]。大多数非小细胞肺癌患者五年生存率仅为 5%^[3,4]。尽管非小细胞肺癌可能通过手术治愈,但许多患者都死于晚期或疾病复发。因而寻求更多的疗效预测指标极为重要。

目前,对于晚期非小细胞肺癌患者,姑息化疗以改善生活质量、延长生存期为目的。以顺铂为基础的单药或联合方案是晚期非小细胞肺癌化疗的常用方案^[1]。然而,并非所有的患者都能通过该方案获益。近期有效率是评价肿瘤晚期患者姑息化疗疗效的重要标准之一。我们的研究发现,晚期非小细胞肺癌患

者以顺铂为主的联合化疗的近期有效率为 28 例 (58.3%),RR 与不同的转移病灶部位及病灶数目存在显著差异。而对于非小细胞肺癌常见的免疫组化指标,该类方案的近期有效率与 ER-CC1 状态密切相关,而与 p53 表达状态无关。

顺铂是广谱的抗肿瘤药,多运用于多种实体瘤的化疗。其主要作用位点为 DNA 双链中鸟嘌呤的 N7 位点,作用时可导致双链间内部交联^[5]。既往研究表明,晚期非小细胞肺癌的化疗敏感性较非小细胞肺癌低。基于铂类(顺铂或卡铂)的联合化疗方案有效率大约在 30%到 60%之间^[6]。另一方面,基于顺铂的化疗方案是非小细胞肺癌的标准化疗方案,非小细胞肺癌患者针对这类方案化疗的反应率差异性很大^[7,8]。肿瘤药理学研究就是要利用个体的分子生物学特征来提高用药的准确性。这类分子生物学特性,即分子标记物。而切除修复交叉互补基因 1 (ER-CC1) 正可能是非小细胞肺癌基于评价基于顺铂化疗药物疗效的分子标记物其中之一^[9]。

ERCC1 是 DNA 修复基因,定位于 19 号染色体上,是核苷酸剪切修复家族中的一个重要成员,编码 297 个氨基酸。ER-CC1 酶在核苷切除修复路径中扮演极其重要的角色,它可以清除顺铂诱导的 DNA 加合反应^[10]。而研究也已证实 DNA 修复基因的修复能力与肺癌的发病和耐药有关^[11,12]。可能正是这一作用机制,使得 ERCC1 的高表达,导致了对顺铂的耐药。

另一方面,p53 蛋白通过操控细胞凋亡信号,发挥细胞调节作用。当细胞 DNA 损伤、癌基因激活或者细胞缺氧,从而导致细胞凋亡发生时,p53 就可被活化。p53 主要作用于细胞周期的早期,在 DNA 损伤后,p53 编码蛋白通过反式激活细胞周期激酶抑制剂使细胞周期停滞在 G1 期^[13],可能正是 p53 作用机

制与顺铂作用 DNA 通路并不重合,因而可以观察到我们研究中的晚期非小细胞肺癌患者基于顺铂的联合方案化疗的近期有效率与患者 p53 的表达状态差异无显著性。

目前,我们可以通过 ERCC1 在 mRNA 或者蛋白质水平含量来评价 ERCC1 的表达,已有大量研究表明,ERCC1 的高表达可能与基于顺铂的化疗方案的化疗抵抗密切相关^[14,15]。但这类研究大多采用鉴定 mRNA 水平含量来评价 ERCC1 的表达。在我们的研究中,ERCC1 是一个评估非小细胞肺癌患者近期疗效的预测因子。这种 ERCC1 表达是通过免疫组化对于蛋白质水平含量研究获得,因而具有相对的简便性及可操作性。另外,ERCC1 与肿瘤组织学类型的相关性是否相关,结果仍具有争议性。Simson 等人的研究表明,仅腺癌的患者高表达的 ERCC1^[16]。然而在其他的研究中,组织学差异与 ERCC1 的表达并无明确相关^[17,18]。在我们的研究中 ERCC1 与组织学表型差异并不相关。这种不相关的结果可能与所用的免疫组化方法所使用的阳性指标不同,以及样本量不足有关。

另外,ERCC1 的表达状态与非小细胞肺癌患者预后的相关性也是我们下一步的研究方向。关于这一研究热点,结果不尽相同。许多研究表明,在生存期比较方面,ERCC1 患者要明显优于 ERCC1 阴性患者^[19,20]。也有研究指出,ERCC1 的表达状态与非小细胞肺癌患者预后无明显相关性^[21]。造成这些差异的原因可能是选取病人的标准不一。研究者选取的病人是 I 期及 II 期的患者,并未包含晚期非小细胞肺癌患者,因而在考察总生存期时未获得显著差异。

参考文献(References)

- [1] Maruyama R, Hirai F, Ondo K, et al. Concurrent chemoradiotherapy using cisplatin plus S-1, an oral fluoropyrimidine, followed by surgery for selected patients with stage III non-small cell lung cancer: A single-center feasibility study[J]. Surg Today, 2011, 41(11): 1492-1497
- [2] Allingham-Hawkins D, Lea A, Levine S. ERCC1 Expression Analysis to Guide Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. PLoS Curr; 2010, 2: RRN1202
- [3] Santos ES, Blaya M, Ruez LE. Gene expression profiling and non-small-cell lung cancer: where are we now [J]. Clin Lung Cancer; 2009, 10(3): 168-173
- [4] Olaussen KA, Mountzios G, Soria JC. ERCC1 as a risk stratifier in platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer [J]. Curr Opin Pulm Med; 2007, 13(4): 284-289
- [5] Chen J, Emara N, Solomides C, Parekh H, Simpkins H. Resistance to platinum-based chemotherapy in lung cancer cell lines[J]. Cancer Chemother Pharmacol; 2010, 66(6): 1103-1111
- [6] Mountzios G, Dimopoulos MA, Papadimitriou C. Excision Repair Cross-Complementation Group 1 Enzyme as a Molecular Determinant of Responsiveness to Platinum-Based Chemotherapy for non Small-Cell Lung Cancer[J]. Biomark Insights; 2008, 3: 219-226
- [7] Gautschi O, Mack PC, Davies AM, Jablons DM, Rosell R, Gandara DR. Pharmacogenomic approaches to individualizing chemotherapy for non-small-cell lung cancer: current status and new directions[J]. Clin Lung Cancer; 2008, 9 Suppl 3: S129-138
- [8] Vilmar A, Sorensen JB. Excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) in platinum-based treatment of non-small cell lung cancer with special emphasis on carboplatin: a review of current literature[J]. Lung Cancer; 2009, 64(2): 131-139
- [9] Breen D, Barlesi F. The place of excision repair cross complementation 1 (ERCC1) in surgically treated non-small cell lung cancer[J]. Eur J Cardiothorac Surg; 2008, 33(5): 805-811
- [10] Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy[J]. N Engl J Med; 2006, 355(10): 983-991
- [11] Zheng Z, Chen T, Li X, Haura E, Shama A, Bepler G. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer [J]. N Engl J Med; 2007, 356(8): 800-808
- [12] Simon GR, Shama S, Cantor A, Smith P, Bepler G. ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer[J]. Chest; 2005, 127(3): 978-983
- [13] St CS, Manfredi JJ. The dual specificity phosphatase Cdc25C is a direct target for transcriptional repression by the tumor suppressor p53 [J]. Cell Cycle; 2006, 5(7): 709-713
- [14] Takenaka T, Yoshino I, Koush H, et al. Combined evaluation of Rad51 and ERCC1 expressions for sensitivity to platinum agents in non-small cell lung cancer[J]. Int J Cancer; 2007, 121(4): 895-900
- [15] Wang L, Wei J, Qian X, et al. ERCC1 and BRCA1 mRNA expression levels in metastatic malignant effusions is associated with chemosensitivity to cisplatin and/or docetaxel[J]. BMC Cancer; 2008, 8: 97
- [16] Simon GR, Shama S, Cantor A, Smith P, Bepler G. ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer[J]. Chest; 2005, 127(3): 978-983
- [17] Okuda K, Sasaki H, Dumontet C, et al. Expression of excision repair cross-complementation group 1 and class III beta-tubulin predict survival after chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer; 2008, 62(1): 105-112
- [18] Rosell R, Cuello M, Cecere F, et al. Treatment of non-small-cell lung cancer and pharmacogenomics: where we are and where we are going [J]. Curr Opin Oncol; 2006, 18(2): 135-143
- [19] Lee KH, Min HS, Han SW, et al. ERCC1 expression by immunohistochemistry and EGFR mutations in resected non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer; 2008, 60(3): 401-407
- [20] Koh Y, Jang B, Han SW, et al. Expression of class III beta-tubulin correlates with unfavorable survival outcome in patients with resected non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol; 2010, 5(3): 320-325
- [21] Bartolucci R, Wei J, Sanchez JJ, et al. XPG mRNA expression levels modulate prognosis in resected non-small-cell lung cancer in conjunction with BRCA1 and ERCC1 expression [J]. Clin Lung Cancer; 2009, 10(1): 47-52