

· 论 著 ·

肺癌组织 ERCC1、BRCA1、RRM1 对晚期肺鳞癌化疗疗效的预测

胡梦玮 陈芹

[摘要] 目的 分析肺癌组织切除修复交叉互补基因1(ERCC1)、乳腺癌易感基因1(BRCA1)、核苷酸还原酶M1(RRM1)对晚期肺鳞癌化疗疗效的预测作用。方法 选取68例晚期肺鳞癌患者随机分为两组,各34例。对照组采用紫杉醇脂质体或吉西他滨+顺铂进行化疗,观察组根据肺癌组织ERCC1、BRCA1、RRM1检测结果选择化疗方案。观察并记录两组患者客观缓解率、疾病控制率、总生存期(OS)、无进展生存时间(PFS)、生活质量、不良反应等情况,并进行对比分析。结果 观察组客观缓解率、疾病控制率明显高于对照组(χ^2 分别=4.49、5.45, P 均<0.05);观察组中位PFS为6.52月,中位OS为10.94月,均明显长于对照组中位PFS 3.43月和中位OS 3.81月,差异有统计学意义(近似 χ^2 分别=4.99、5.91, P 均<0.05);观察组生活质量改善率明显高于对照组($\chi^2=6.96$, $P<0.05$);观察组各项不良反应发生率均明显低于对照组(χ^2 分别=2.99、3.10、3.33、2.98、2.08、1.89、2.99、7.45、1.94、1.45、1.94, P 均<0.05)。结论 肺癌组织的ERCC1、BRCA1、RRM1表达可以为晚期肺鳞癌患者选择化疗方案提供依据,对提高临床化疗效果、改善生活质量、降低不良反应发生率及延长OS和PFS有重要价值。

[关键词] 晚期肺鳞癌; 肺癌组织; 修复交叉互补基因1; 乳腺癌易感基因1; 核苷酸还原酶M1

Predictive effects of ERCC1, BRCA1, and RRM1 on chemotherapy efficacy of advanced lung squamous cell carcinoma HU Mengwei, CHEN Qin. Department of Respiration, The second Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, China.

[Abstract] **Objective** To analyze the predictive effect of ERCC1, BRCA1, and RRM1 on chemotherapy efficacy of advanced lung squamous cell carcinoma. **Methods** Totally 68 patients with advanced squamous cell lung cancer were randomly divided into two groups, 34 cases in each. The control group was treated with paclitaxel liposome or gemcitabine combined with cisplatin. The observation group was treated with chemotherapy according to the results of ERCC1, BRCA1, and RRM1 in lung cancer tissues. The remission rate, disease control rate, total survival time, progression-free survival time, quality of life, adverse reactions of the two groups were recorded and analyzed. **Results** The remission rate and disease control rate in the observation group were significantly higher than those in the control group ($\chi^2=4.49, 5.45, P<0.05$). The median PFS in the observation group was 6.52 months and the median OS was 10.94 months, which were significantly longer than those in the control group (3.43 months and 3.81 months) (approximately $\chi^2=4.99, 5.91, P<0.05$). The improvement rate of quality of life in the observation group was significantly higher than that in the control group ($\chi^2=6.96, P<0.05$), and the incidence of adverse reactions in the observation group were significantly lower than those in the control group ($\chi^2=2.99, 3.10, 3.33, 2.98, 2.08, 1.89, 2.99, 7.45, 1.94, 1.45, 1.94, P<0.05$). **Conclusion** The expression of ERCC1, BRCA1, and RRM1 in lung cancer tissues can provide evidence for patients with advanced lung squamous cell carcinoma to choose chemotherapy regimen. It has important values in improving clinical chemotherapy effect, improving quality of life, reducing incidence of adverse reactions and prolonging survival time and progression-free survival time.

[Key words] advanced lung squamous cell carcinoma; lung cancer tissue; ERCC1; BRCA1; RRM1

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.08.005

基金项目:嘉兴市科学技术局计划项目(2018AD32042)

作者单位:314000 浙江嘉兴,嘉兴市第二医院呼吸科

通讯作者:陈芹, Email:501725167@qq.com

肺癌发病率高,预后差,五年存活率低于15%^[1]。临床上,70%的肺癌患者确诊已是晚期,没有手术治疗机会,只能选择化疗以缓解病情^[2]。对

晚期肺鳞癌,化疗也是其主要治疗方案,Kinsey等^[3]研究证实,化疗能够改善患者的预后。但根据Cufer等^[4]的研究,晚期肺鳞癌客观缓解率在25%~35%之间,中位生存期为8~10个月。分子生物学研究证明,肺癌患者的化疗效果与肿瘤基因表达有关,肺癌组织DNA修复基因影响化疗药物的敏感性^[5]。这提示相关分子标志物检测有助于临床化疗方案选择,有利于提高化疗疗效。为此,本次研究探讨68例晚期肺鳞癌患者的肺癌组织切除修复交叉互补基因1(excision repair cross-complementation group 1, ERCC1)、乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene-1, BRCA1)、核苷酸还原酶M1(ribonucleotide reductase M1, RRM1)表达与化疗疗效之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取嘉兴市第二医院呼吸科2016年3月至2018年11月收治的68例晚期肺鳞癌患者作为研究对象。纳入标准:①经病理学检查确诊为单纯肺鳞癌;②采用含铂双药方案化疗至少2个疗程;③预生存时间>3个月。排除标准:①体力活动状态评分 ≥ 2 分;②采用的是非顺铂+紫杉醇脂质体或顺铂+吉西他滨化疗方案;③病历资料不完整或失访。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有患者及家属均知情并签署知情同意书。所有患者随机分为两组,观察组34例,对照组34例,两组性别、年龄、病情等临床资料见表1,两组一般资料比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

表1 两组一般资料比较

一般资料	观察组	对照组
性别(男/女)	18/16	19/15
年龄/岁	65.31 $\pm$ 11.33	64.35 $\pm$ 12.34
肿瘤直径/cm	4.51 $\pm$ 0.92	4.56 $\pm$ 0.87
TNM分期/例(%)		
IIIb期	19(55.88)	17(50.00)
IV期	15(44.12)	17(50.00)
病灶位置/例(%)		
右肺上叶	14(41.18)	12(35.29)
右肺下叶	10(29.41)	12(35.29)
左肺上叶	10(29.41)	10(29.41)

1.2 方法 对照组给予顺铂+紫杉醇脂质体或顺铂+吉西他滨化疗方案:紫杉醇脂质体135 mg/m² + 500 ml 5%葡萄糖注射液,或吉西他滨1 000 mg/m²

+ 500 ml 5%葡萄糖注射液,静脉滴注3 h,第1天。然后顺铂75 mg/m² + 500 ml 0.9%氯化钠溶液进行静脉滴注,第1~3天。21 d为1个化疗周期,总化疗6个周期,至少化疗2个周期。

观察组先采用SP法进行免疫组化检测ERCC1、BRCA1、RRM1表达。由于ERCC1阴性对铂类化疗药物相对敏感,RRM1阴性对吉西他滨相对敏感,BRCA1阴性对紫杉类化疗药物相对敏感,因此根据肺癌组织的ERCC1、BRCA1、RRM1表达水平选择二联化疗方案。如果ERCC1阳性,则选择不含铂类的化疗药物;如果RRM1阳性,则选择不含吉西他滨的化疗药物;如果BRCA1阳性,则选择不含紫杉类化疗药物。基本方案为紫杉醇+吉西他滨,或吉西他滨+顺铂,或紫杉醇+顺铂。化疗药物剂量、给药方式、化疗周期与对照组相同。两组患者均给予护胃、止吐、护肝等对症治疗,必要时给予心电监护。

1.3 判定标准 ①ERCC1检测:400倍视野下1 000个肿瘤细胞中阳性细胞数 $>10\%$ 为阳性表达;不表达或400倍视野下1 000个肿瘤细胞中阳性细胞数 $\leq 10\%$ 为阴性表达;②BRCA1检测:400倍视野下肿瘤细胞核染色呈棕黄色个数 $>10\%$ 为阳性表达;400倍视野下肿瘤细胞核染色呈棕黄色个数 $\leq 10\%$ 为阴性表达;③RRM1检测:400倍视野下胞浆中棕黄色染色细胞数 $\geq 50\%$ 为阳性表达;400倍视野下胞浆中棕黄色染色细胞数 $<50\%$ 为阴性表达。

1.4 观察指标 ①化疗2个周期后评价化疗效果。化疗效果分为:完全缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展^[6]。客观缓解率=(完全缓解+部分缓解)/总例数 $\times 100\%$ 。疾病控制率=(完全缓解+部分缓解+疾病稳定)/总例数 $\times 100\%$ 。记录总生存期(overall survival, OS)和无进展生存时间(progress-free survival, PFS)。②生活质量评价:采用卡氏功能状态评分(Karnofsky performance score, KPS)评价患者生活质量。提高:KPS评分增加 >10 分;稳定:KPS评分上下波动 <10 分;下降:KPS评分下降 >10 分。改善率=(提高+稳定)/总例数 $\times 100\%$ 。③不良反应情况:如白细胞减少、中心粒细胞减少、血小板减少、恶心、呕吐、乏力、过敏反应等。

1.5 统计学方法 使用SPSS22.0软件进行数据分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;生存率比较采用Log-rank检验;计数资料采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 晚期肺鳞癌患者 ERCC1 表达阳性率 29.41%, BRCA1 表达阳性率 52.94%, RRM1 阳性率 32.35%。

2.2 两组患者化疗效果见表 2

表2 两组患者化疗效果比较

组别	n	完全缓解/例	部分缓解/例	疾病稳定/例	疾病进展/例	客观缓解率/%	疾病控制率/%
观察组	34	8	10	6	10	52.94*	70.59*
对照组	34	5	6	6	17	32.35	50.00

注: *:与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表 2 可见, 观察组客观缓解率和疾病控制率均明显高于对照组, 差异有统计学意义 (χ^2 分别 = 4.49、5.45, P 均 < 0.05)。

2.3 两组患者 OS 和 PFS 比较 观察组中位 PFS 为 6.52 月, 中位 OS 为 10.94 月, 均明显长于对照组中位 PFS 3.43 月和中位 OS 3.81 月, 差异有统计学意义 (近似 χ^2 分别 = 4.99、5.91, P 均 < 0.05)。

2.4 两组患者生活质量对比见表 3

表3 两组患者生活质量对比/例(%)

组别	n	提高	稳定	下降	改善率
观察组	34	14(41.18)	15(44.12)	5(14.71)	29(85.29)*
对照组	34	6(17.65)	16(47.06)	12(35.29)	22(64.71)

注: *:与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表 3 可见, 观察组生活质量改善率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.96$, $P < 0.05$)。

2.5 两组患者不良反应见表 4

表4 两组患者不良反应比较/例(%)

不良反应	观察组	对照组
白细胞减少	24(70.59)*	33(97.06)
中心粒细胞减少	20(58.82)*	29(85.29)
血小板减少	19(55.88)*	30(88.24)
恶心	32(94.12)*	34(100)
呕吐	26(76.47)*	29(85.29)
乏力	9(26.47)*	21(61.76)
脱发	25(73.53)*	32(94.12)
肝功能损害	11(32.35)*	21(61.76)
肾功能损害	6(17.65)*	15(44.12)
感觉神经毒性	8(23.53)*	15(44.12)
过敏反应	6(17.65)*	13(38.24)

注: *:与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表 4 可见, 观察组各项不良反应发生率均明

显低于对照组, 差异有统计学意义 (χ^2 分别 = 2.99、3.10、3.33、2.98、2.08、1.89、2.99、7.45、1.94、1.45、1.94, P 均 < 0.05)。

3 讨论

核苷酸切除修复是 DNA 修复系统功能的主要机制。ERCC1、RRM1 与 BRCA1 基因是核苷酸外切修复的重要分子标志物, 有关其用于预测肿瘤患者预后的研究进展迅速。Hu 等^[7]研究证实, ERCC1 高表达可快速修复停滞于 G₂/M 期之细胞损伤 DNA, 从而使患者表现出对顺铂的耐药现象。临床研究发现, ERCC1 与 BRCA1 联合低表达, 可提高铂类化疗药物的有效率。基于 ERCC1 低表达的个体化治疗虽然能够延长患者的中位生存时间, 但并没有明显提高化疗效率。BRCA1 作为 DNA 三年后修复的结合蛋白, 可多信道传导激活 DNA 损伤修复之调控点。Kaira 等^[8]认为, BRCA1 参与了核苷酸剪切修复和同源重组修复的全过程, 且在修复过程中扮演了重要角色。Wan 等^[9]研究证实, BRCA1 低表达可铂类敏感而抗微血管类药物耐药, 高表达则铂类耐药而抗微血管类药物敏感。高雅等^[10]通过 Meta 分析也证明, 铂类药物对非小细胞肺癌 BRCA1 低表达患者的疗效优于高表达患者。RRM1 作为 DNA 合成通路之限速酶, Zhang 等^[11]证明其低表达对吉西他滨敏感而高表达则吉西他滨耐药。Zhang 等^[12]通过 Meta 分析证明, RRM1 表达水平可以优化肺癌患者化疗方案选择, 能够延长疾病进展时间和总生存期。

本次研究结果显示, 晚期肺鳞癌患者 ERCC1 表达阳性率 29.41%, BRCA1 表达阳性率 52.94%, RRM1 阳性率 32.35%。这充分说明, 晚期肺鳞癌患者对铂类和吉西他滨较为敏感, 而对紫杉类抗微血管药物的敏感性稍弱。这与 Roy 等^[13]的研究结果基本一致, 其认为铂类化疗药物是晚期肺鳞癌一线化疗的主要配伍方案, 但是患者预后还是较差, 中位生存时间仅为 12~16 个月。赵玲娣等^[14]研究发现, 一线化疗效果、化疗周期数及是否进行二线化疗是影响晚期肺鳞癌患者预后的独立因素, 说明随着化疗周期数的增加, 患者不良反应和耐药性也随之增加。本次研究依据肺癌组织 ERCC1、RRM1 和 BRCA1 的检测, 选择相应优化的化疗方案, 较之于一般的二联化疗方案, 其无论是客观缓解率和疾病控制率, PFS 和 OS, 还是不良反应的发生率, 均有明显的改善。本次研究显示, 观察组在白细胞减少、

中心粒细胞减少、血小板减少、恶心、呕吐、乏力、脱发、肝功能损害、肾功能损害、感觉神经毒性、过敏反应等不良反应发生率上均明显减少。从不良反应分布情况看,主要表现为骨髓抑制和消化道反应,但通过对症治疗基本能够缓解。

从本组研究结果来看,观察组的生活改善率为85.29%,远高于对照组64.71%,表明通过检测肺癌组织 ERCC1、RRM1 和 BRCA1 而选择化疗方案,能够有效地提高肺鳞癌患者的生活质量。总之,通过检测肺癌组织 ERCC1、RRM1 和 BRCA1 选择针对性的化疗方案,可以减少无效化疗,有效减少了化疗所致的不良反应,提高肺鳞癌患者的生活质量,改善了目前临床化疗有效率低的情况。但是,对于这类分子标志物检测用于临床肺鳞癌化疗还缺乏共识标准,进一步提高其检测的敏感性和精确性尚待研究。

参考文献

- 曹非,王艳,刘长富,等.氩氦冷冻消融联合全身化疗治疗ⅢB/Ⅳ期肺鳞状细胞癌的疗效分析[J].介入放射学杂志,2018,27(11):1045-1050.
- 丁剑午,唐罗勇,艾素芬,等.ERCC1、BRCA1、RRM1 表达在晚期非小细胞肺癌个体化治疗中的前瞻性研究[J].中国当代用药,2017,24(32):56-58.
- Kinsey E, Ajazi E, Wang X, et al. Predictors of physical and functional loss in advanced-stage lung cancer patients receiving platinum chemotherapy[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(9):1294-1301.
- Cufer T, Ovaricek T, O'Brien MER. Systemic therapy of advanced non-small cell lung cancer: major-developments of the last 5-years[J]. Eur J Cancer, 2013, 49(6):1216-1225.
- 李铁志,石彦涛,高少林,等.ERCC1、RRM1 与 BRCA1 蛋白联合检测在非小细胞肺癌治疗中的价值分析[J].中国医学前沿杂志(电子版),2015,7(12):36-39.
- 王莉,梁嵘,刘志辉,等.晚期肺腺鳞癌不同化疗方案疗效分析[J].西部医学,2016,28(6):840-844.
- Hu DF, Wu JB. Research status and progress of the relationship between ERCC1 expression, polymorphism and platinum resistance[J]. J Military Surgeon in Southwest China, 2013, 15(3):304-306.
- Kaira K, Takahashi T, Murakami H, et al. The role of BRCA1 in non-small cell lung cancer patients treated by taxane-based chemotherapy[J]. Int J Clin Oncol, 2013, 18(3):371-379.
- Wan YY, Hui HX, Wang XW, et al. The correlation between chemotherapeutic efficacy and breast cancer susceptibility gene 1 and class III β -tubulin protein expression in non-small cell lung cancer patients[J]. China J Intern Med, 2011, 50(6):469-473.
- 高雅,刘丹,屈艳丽,等.非小细胞肺癌患者 BRCA1 表达与铂类化疗疗效的 Meta 分析[J].现代肿瘤医学,2014,22(8):1810-1814.
- Zhang XB, Dong YH, Hu YY. RRM1 expression and efficacy of gemcitabine and platinum therapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. Hebei Med J, 2012, 34(8):1141-1143.
- Zhang HL, Ruan L, Zheng LM, et al. Association between class III BRCA1 expression and response to paclitaxel/vinorelbine-based chemotherapy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. Lung Cancer, 2012, 77(1):9-15.
- Roy S, Pathy S, Mohanti BK, et al. Accelerated hypofractionated radiotherapy with concomitant chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of lung: evaluation of response, survival, toxicity and quality of life from a phase II randomized study[J]. Br J Radiol, 2016, 89:20150966.
- 赵玲娣,李威,张勇,等.影响晚期肺鳞癌一线化疗疗效的临床因素分析[J].现代肿瘤医学,2016,24(12):1891-1894.

(收稿日期 2019-04-22)

(本文编辑 蔡华波)