

ERCC1 蛋白表达与局部晚期鼻咽癌同步放化疗疗效的关系*

530021 南宁 广西医科大学附属肿瘤医院化疗一科

梁 嵘, 李永强¹, 胡晓桦, 刘志辉, 廖小莉, 林 燕, 原春玲, 廖思娜

【摘要】目的 探讨切除修复交叉互补基因 1(ERCC1)在鼻咽癌组织中的表达,并分析其表达与局部晚期鼻咽癌同步放化疗疗效的关系。**方法** 收集 2010 年 1 月至 2010 年 12 月经鼻咽部肿物活检确诊均为非分化型非角化性鼻咽癌患者 76 例,给予顺铂单药同步放化疗。化疗方案具体为顺铂 80mg/m²,静脉滴注,于放疗第 1、22、43 天进行;放疗采用常规分割照射,5 次/周,鼻咽平均剂量 74Gy(70~78Gy),同步放化疗结束后评价其近期疗效并随访远期生存情况。应用免疫组化法检测鼻咽癌组织中 ERCC1 蛋白表达,分析其表达与同步放化疗近期疗效及远期生存率的关系。**结果** 76 例鼻咽癌组织中 ERCC1 蛋白的阳性表达率为 42.1%(32/76)。ERCC1 蛋白表达与鼻咽癌的 T 分期、临床分期有关($P<0.05$),而与性别、年龄及 N 分期无关($P>0.05$)。ERCC1 蛋白阳性表达者的有效率(RR)为 75.0%(24/32),ERCC1 阴性表达者的 RR 为 97.7%(43/44),差异有统计学意义($P=0.008$)。获得随访的 72 例患者的 1 年、2 年、3 年生存率分别为 91.0%、83.3%、79.0%。ERCC1 阴性表达者的 1 年、2 年、3 年生存率分别为 92.4%、87.8%、80.5%,ERCC1 阳性表达者的 1 年、2 年、3 年生存率分别为 87.9%、77.4%、77.4%,两者的中位生存期(OS)差异无统计学意义($P>0.05$)。ERCC1 阳性表达者中不同分级的中位 OS 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** ERCC1 蛋白的表达可能是预测局部晚期鼻咽癌同步放化疗近期疗效及预后的指标。

【关键词】 鼻咽癌; DNA 切除修复交叉互补基因 1; 同步放化疗; 近期疗效; 总生存期

中图分类号:R739.62 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2014)03-0240-04

The relationship between the expression of ERCC1 and concurrent chemoradiotherapy in patients with local advanced nasopharyngeal cancer

LIANG Rong, LI Yongqiang, HU Xiaohua, LIU Zhihui, LIAO Xiaoli, LIN Yan, YUAN Chunling, LIAO Sina.
Department of First Chemotherapy, the Affiliated Cancer Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Corresponding author: LI Yongqiang; E-mail: leona811@foxmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of DNA excision repair cross-complementing gene 1(ERCC1) in local advanced nasopharyngeal carcinoma, and to analyze the relationship between the expression of ERCC1 and the efficacy of concurrent radiochemotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma. **Methods** Seventy-six patients with none differentiated and the diversification nasopharyngeal carcinoma by nasopharyngeal neoplasm biopsy accepted single-agent cisplatin(DDP 80mg/m², intravenous drip) concurrent chemoradiotherapy from January 2010 to December 2010. Radiation therapy was performed with the conventional segmentation illuminate 5/week on d₁, d₂₂, d₄₃ with mean dose of 74Gy(70-78Gy) for nasopharyngeal. The curative effects were evaluated and the long-term survival was followed up. Immunohistochemistry was used to detect the ERCC1 protein expression in nasopharyngeal carcinoma tissue. The relationship between the expression of ERCC1 and the sensitivity of concurrent radiochemotherapy and long-term survival rate were analyzed. **Results** The positive rate of ERCC1 in 76 patients was 42.1%(32/76). The expression of ERCC1 was related to the T classification and clinical stage($P<0.05$), but not to gender, age and N staging. The response rates of the ERCC1 positive and negative patients were 75.0% and 97.7% with statistical significance($P<0.05$). Of 72 follow-up cases, the 1-,2- and 3-year survival rates of all were 91.0%, 83.3% and 79.0% and those for the ERCC1 negative and the positive patients were 92.4%, 87.8%, 80.5% and 87.9%, 77.4%, 77.4%, respectively. The overall survival(OS) of ERCC1 positive and negative patients had no statistically significant difference($P>0.05$). The medium OS of ERCC1 positive patients among different classification had statistically significant difference($P<0.05$). **Conclusion** The ERCC1 expression may be a sensitive prognostic indicator of the concurrent radiochemo-

* 基金项目:广西卫生厅基金资助项目(Z2007181);广西壮族自治区自然科学基金资助项目(2010GXNSFA013243)

¹ 通讯作者,E-mail:leona811@foxmail.com

therapy in local advanced nasopharyngeal carcinoma.

【Key Words】 Nasopharyngeal carcinoma; Excision repair cross-complementing gene 1 (ERCC1); Concurrent radiochemotherapy; Curative effect; Overall survival

鼻咽癌是我国一种常见的恶性肿瘤,其主要治疗手段为放疗。近年来,临床研究已证实放疗联合化疗的疗效优于单纯放疗^[1],普遍认为以顺铂单药为基础的同步放化疗的疗效最为显著^[2-3]。由于铂类药物的作用靶点是 DNA,故 DNA 修复能力的不同将直接导致个体间肿瘤细胞对铂类药物敏感性的差异^[4]。DNA 切除修复交叉互补基因 1 (excision repair cross-complementing gene 1, ERCC1) 定位于染色体 19q13.2~13.3,作为核苷酸切除修复途径系统的关键基因^[5],在 DNA 损伤修复过程具有重要意义,其正常表达才能维持该修复系统的正常功能。目前国内外对 ERCC1 蛋白表达与顺铂单药同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌疗效关系的相关报道不多。因此,本研究应用免疫组化法检测局部晚期鼻咽癌组织中 ERCC1 蛋白的表达,探讨 ERCC1 蛋白表达与顺铂单药同步放化疗的近期疗效及远期生存的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 1 月至 2010 年 12 月在广西医科大学附属肿瘤医院住院治疗的局部晚期非分化型非角化性鼻咽癌患者 76 例。其中男性 59 例,女性 17 例;年龄范围 35~62 岁,中位年龄 46 岁;T 分期:T₁ 期 1 例,T₂ 期 20 例,T₃ 期 33 例,T₄ 期 22 例;N 分期:N₀ 期 3 例,N₁ 期 16 例,N₂ 期 43 例,N₃ 期 14 例;Ⅲ期 44 例,ⅣA 期 32 例。入组标准:(1)均经病理组织学确诊为局部晚期鼻咽癌,病理类型均为非分化型非角化性鼻咽癌,并可获取病理组织标本进行 ERCC1 检测;(2)活检前均未进行放疗或化疗;(3)均接受调强放射治疗并同步顺铂单药化疗;(4)体能状态评分(ECOG PS)≤1 分,预计生存期≥3 个月;(5)至少有 1 个可经 CT 或 MRI 测量的肿瘤病灶;(6)无明显的主要器官功能损害;(7)无其他恶性肿瘤病史。排除标准:(1)治疗前即有远处转移;(2)合并严重内科疾病;(3)双重癌;(4)曾接受放化疗。

1.2 治疗方法 所有患者均给予同期放化疗。化疗方案为顺铂 80mg/m²,静脉滴注,于放疗第 1、22、43 天进行;放疗采用 6MV 直线加速器,常规分割照

射,5 次/周,鼻咽平均剂量 74Gy (70~78Gy),颈部淋巴结 66Gy,锁骨上野 50Gy。患者均未行诱导化疗和辅助化疗。

1.3 疗效评价标准 疗效评价采用鼻咽部 MRI 影像学检查方法,参照 RECIST 1.1 版标准评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。以 CR+PR 计算有效率(RR),以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(DCR)。

1.4 随访 经查询病历、记录其每次复查的影像结果及电话随访。随访至 2012 年 12 月 31 日,4 例失访,失访率为 5.2%。总生存期(OS)定义为从放化疗开始至死亡或最后随访的时间。

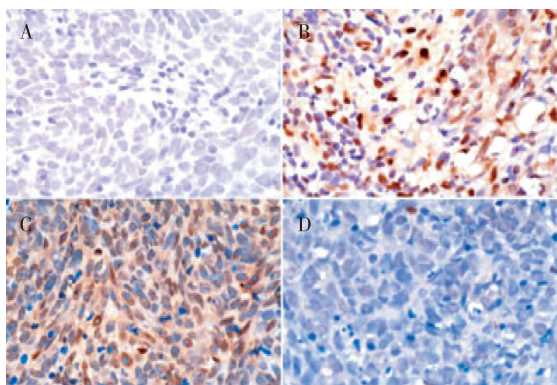
1.5 免疫组化染色 取新鲜组织块置 10%福尔马林液中固定,石蜡包埋后,制成 4μm 厚的切片。60℃烤箱烤片过夜,依次经二甲苯、乙醇浸泡;脱蜡后自来水冲洗数分钟,CB 修复法修复抗原,双氧水浸泡,PBS 冲洗,滴加一抗,37℃孵育 2h,PBS 浸洗,滴加二抗,于 37℃孵育 30min,新鲜配制的 DAB 显色液显色,苏木素复染,自来水冲洗后快速浸过盐酸酒精,封片镜检。以 PBS 液代替一抗作阴性对照。采用双盲法,染色结果由 2 位病理科医师采用双盲法独立阅片并评分。在切片上、下、左、右、中部随机选取染色均匀的一个 400 倍视野,观察 5 个视野中阳性细胞染色强度:无显色;弱染色(浅黄色);中等染色(棕黄色);强染色(黄褐色)。计算阳性细胞总细胞数≥1000 个,按阳性细胞在同类细胞中所占比例:阳性细胞表达率<25%为阴性(-),≥25%为阳性(+~+++),其中 25%~49%为 1 级(+),50%~74%为 2 级(++),≥75%为 3 级(+++)。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 17.0 版统计软件进行处理。组间率的比较用 χ^2 检验,非参数检验用 Wilcoxon 秩和检验,用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,生存分析比较用 Log-rank 法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ERCC1 蛋白在鼻咽癌组织中的表达情况 ERCC1 蛋白主要定位于肿瘤细胞的胞质,呈浅黄色或黄褐色颗粒状染色。76 例鼻咽癌组织中 ERCC1

蛋白的阳性表达率为 42.1% (32/76), 其中 9 例为 (+), 12 例为(++), 11 例为(+++). 见图 1。



A: -; B: +; C: ++; D: +++

图 1 ERCC1 蛋白在鼻咽癌组织中的表达情况 (SP ×400)

2.2 ERCC1 蛋白表达与鼻咽癌临床病理特征的关系 ERCC1 蛋白在鼻咽癌中的表达与性别、年龄及 N 分期均无关 ($P>0.05$), 而与 T 分期、临床分期有关 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 ERCC1 蛋白表达与鼻咽癌临床病理特征的关系 [例 (%)]

临床病理参数	n	ERCC1		P
		-	+~+++	
性别				0.229
男	59	27(84.0)	32(73.0)	
女	17	5(16.0)	12(27.0)	
年龄(岁)				0.825
<46	37	14(43.8)	23(52.3)	
≥46	39	18(56.2)	21(47.7)	
T 分期				0.001
T ₁	1	0(0)	1(2.4)	
T ₂	20	5(15.6)	15(34.0)	
T ₃	33	11(34.3)	22(50.0)	
T ₄	22	16(50.0)	6(13.6)	
N 分期				0.805
N ₀	3	1(3.1)	2(4.6)	
N ₁	16	5(15.6)	11(25.0)	
N ₂	43	23(71.9)	20(45.4)	
N ₃	14	3(9.4)	11(25.0)	
临床分期				0.033
III	44	14(43.8)	30(68.2)	
IVA	32	18(56.2)	14(31.8)	

2.3 近期疗效 76 例患者均可评价近期疗效, 其中获 CR 56 例, PR 11 例, SD 3 例, PD 6 例, RR 为 88.16%, DCR 为 92.10%。

2.4 ERCC1 蛋白表达与近期疗效的关系 ERCC1 蛋白阳性表达者的为 75.0% (24/32), ERCC1 阴性表达者的 RR 为 97.7% (43/44), 差异有统计学意义 ($P=0.008$)。ERCC1 阳性表达 1 级、2 级和 3 级者的 RR 分别为 88.9% (8/9)、83.3% (10/12) 和 54.5% (6/11), 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.5 远期疗效 72 例患者的 1 年、2 年、3 年生存率分别为 91.0%、83.3%、79.0%。ERCC1 阴性表达者的 1 年、2 年、3 年生存率分别为 92.4%、87.8%、80.5%, ERCC1 阳性表达者的 1 年、2 年、3 年的生存率分别为 87.9%、77.4%、77.4%。ERCC1 阳性表达者与 ERCC1 阴性表达者的中位 OS 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。在 ERCC1 阳性组内进一步比较, 结果显示 ERCC1 阳性表达者中不同分级的中位 OS 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见图 2、图 3。

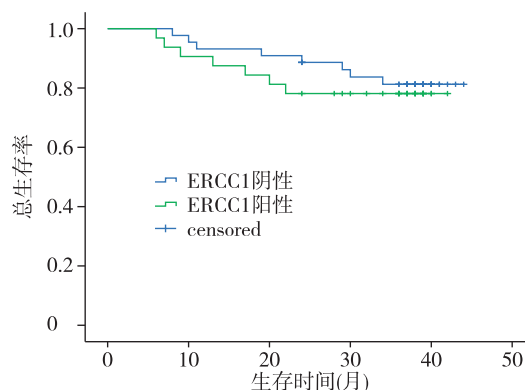


图 2 ERCC1 阳性与阴性表达者 OS 的比较

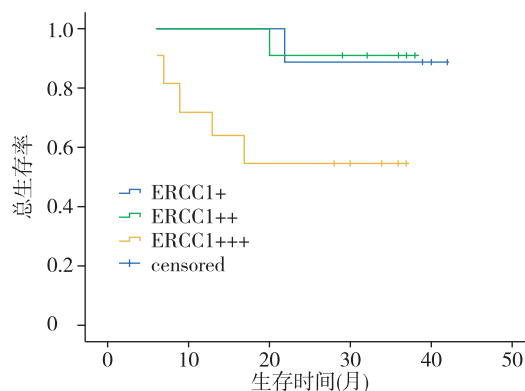


图 3 ERCC1 阳性表达不同分级患者 OS 的比较

3 讨论

肿瘤是由细胞中多种基因的异常表达所致, 其

中包括 DNA 修复基因的改变、癌基因的活化及抑癌基因的失活或缺失等。ERCC1 是目前研究较多的 DNA 修复基因之一,研究发现 ERCC1 不仅与多种肿瘤的发生关系密切,而且在肿瘤治疗中可以起到预测治疗效果及预后的作用。在鼻咽癌组织中 ERCC1 表达处于下调状态,提示 ERCC1 可能与鼻咽癌的发生存在一定的相关性,其低表达可能是鼻咽癌发生的高危因素之一^[6-7]。

本研究结果显示 76 例鼻咽癌组织中 ERCC1 基因阳性表达率为 42.1%, ERCC1 基因表达与鼻咽癌患者的性别、年龄和 N 分期无关,而与 T 分期、临床分期有关。临床分期越晚,ERCC1 阳性表达率越高,提示 ERCC1 阳性表达率越高,患者预后越差。ERCC1 可能成为预测鼻咽癌预后的生物学指标,有待扩大样本深入研究。

对于局部晚期鼻咽癌患者,以顺铂为基础的同期放化疗是标准治疗方案,该方案已被大量临床研究证实可显著延长无进展生存期(PFS)和 OS,然而仍有部分患者并不能从同步放化疗中获益,因此,区分不能从同步放化疗中获益的患者将使治疗更有针对性。目前不少研究认为结直肠癌、非小细胞肺癌及上皮性卵巢癌等的 ERCC1 表达情况与铂类治疗后的 PFS 及 OS 均有关^[8-10],但有关 ERCC1 表达与鼻咽癌顺铂同步放化疗敏感性关系的研究国内报道较少,且结果并不统一。本研究中 76 例的 RR 为 88.16%, ERCC1 阳性表达者 RR 为 75.0%, ERCC1 阴性表达者为 97.7%,差异有统计学意义($P=0.008$)。对 ERCC1 阳性表达者进一步分析显示,各组间近期疗效的差异无统计学意义($P>0.05$)。ERCC1 蛋白表达强度的变化对鼻咽癌同步放化疗近期疗效的预测意义尚待进一步深入研究。

目前关于 ERCC1 表达与鼻咽癌患者生存期间关系的研究尚缺乏统一的定论。有研究表明 ERCC1 表达程度与患者的生存期呈负相关,可以用于预测癌症患者的预后^[11-12]。72 例患者的 1 年、2 年、3 年生存率分别为 93.0%、84.4%、72.2%。将 ERCC1 表达强度与远期生存率进一步分析显示,鼻咽癌患者 ERCC1 阳性 1 级、2 级的远期疗效优于 ERCC1 阳性 3 级,差异有统计学意义。提示 ERCC1 表达强则预后较差,ERCC1 可作为鼻咽癌一个预后预测因子,有待扩大样本量继续随访观察。

综上所述,鼻咽癌患者 ERCC1 蛋白表达与同步放化疗近期疗效及远期生存密切相关,有助于评估

鼻咽癌同步放化疗效果和预测预后,具有一定的临床潜在价值,值得我们进一步研究。

参考文献

- [1] Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(1): 24-35.
- [2] Kreppel M, Danscheid S, Scheer M, et al. Neoadjuvant chemotherapy in squamous cell carcinoma of the maxillary sinus; a 26-year experience[J/OL]. *Chemother Res Pract*, 2012[2013-04-20]. <http://pubmed.cn/23056940>.
- [3] Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, et al. Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20): 3299-3306.
- [4] Kiyohara C, Takayama K, Nakanishi Y. Association of genetic polymorphisms in the base excision repair pathway with lung cancer risk; a meta-analysis[J]. *Lung Cancer*, 2006, 54(3): 267-283.
- [5] 周娟,郑积毕,王蔚,等. ERCC1 对顺铂周期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌疗效的预测[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(11): 996-1000.
- [6] Cheng L, Sturgis EM, Eicher SA, et al. Expression of nucleotide excision repair genes and the risk for squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Cancer*, 2002, 94(2): 393-397.
- [7] 韩为农,李虹,谢鹭,等. 人鼻咽与鼻咽癌 cDNA 阵列中 DNA 修复相关基因表达差异的初步研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2002, 24(2): 14-17.
- [8] Li P, Fang YJ, Li F, et al. ERCC1, defective mismatch repair status as predictive biomarkers of survival for stage III colon cancer patients receiving oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(6): 1238-1244.
- [9] Jiang J, Liang X, Zhou X, et al. ERCC1 expression as a prognostic and predictive factor in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(6): 6933-6942.
- [10] Moxley KM, Benbrook DM, Queimado L, et al. The role of single nucleotide polymorphisms of the ERCC1 and MMS19 genes in predicting platinum-sensitivity, progression-free and overall survival in advanced epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130(2): 377-382.
- [11] Lord RV, Brabender J, Gandara D, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(7): 2286-2291.
- [12] Monzo M, Rosell R, Taron M. Drug resistance in non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2001, 34(Suppl 2): 91-94.

收稿日期:2013-07-22; 修回日期:2013-11-18