

ERCC1 蛋白表达在晚期胃癌 含铂一线及替吉奥维持治疗中的作用

胡传朋^{1,2}, 顾康生¹

摘要 目的 探讨切除修复交叉互补基因 1 (ERCC1) 蛋白在晚期胃癌组织中表达水平与一线奥沙利铂联合替吉奥 (SOX) 方案化疗疗效和预后关系, 观察低剂量替吉奥胶囊在一线化疗后维持治疗对患者生存期的影响及其安全性。方法 85 例初治 IV 期胃癌患者应用免疫组化 SP 法检测肿瘤组织 ERCC1 蛋白表达水平, 所有患者一线给予 SOX 方案化疗最多 6 个周期, 6 个周期化疗后疾病无进展的患者随机分为两组: 观察组 ($n=32$) 采取常规对症支持治疗, 治疗组 ($n=28$) 在观察组基础上口服低剂量替吉奥胶囊 80 mg/d, 用药至患者无法耐受或者是疾病进展。结果 ERCC1 蛋白表达阳性率为 31.76%。ERCC1 蛋白阳性表达组和阴性表达组化疗有效率分别为 25.93% 和 63.79% ($P<0.05$)。阳性组和阴性组中位肿瘤进展时间 (mTTP) 分别为 4.5、6.0 个月 ($P<0.05$); 阳性组和阴性组中位生存期 (mOS) 分别为 10.7、14.6 个月 ($P<0.05$)。治疗组和观察组 mTTP 分别为 8.3、6.0 个月 ($P<0.05$)。治疗组和观察组 mOS 分别为 15.8、14.4 个月 ($P=0.063$)。治疗组白细胞减少、中性粒细胞减少及血小板减少发生率大于观察组 ($P<0.05$), 大多为 I~II 度, III~IV 度少见, 治疗后均好转。结论 晚期胃癌组织 ERCC1 蛋白表达水平能够预测一线 SOX 方案化疗疗效及患者预后。低剂量替吉奥胶囊维持治疗能够延长晚期胃癌患者一线化疗后肿瘤进展时间。

关键词 ERCC1; 奥沙利铂; 替吉奥; 晚期胃癌; 维持化疗
中图分类号 R 735.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2016)10-1504-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2016.10.024

胃癌是全球常见的恶性肿瘤, 发病率居第五, 死亡率居第三, 大约一半的胃癌发生在东亚地区 (大部分是在中国)^[1]。50% 的胃癌患者在确诊时已失去手术治疗机会, 全身化疗成为该类患者的主要治疗方法。但不同患者化疗疗效相差大, 如何选择化疗受益人群及药物越来越成为研究热点。如何推迟

晚期胃癌患者一线化疗后的肿瘤再次进展, 也是研究中经常遇到的难题。该研究通过检测晚期胃癌组织中切除修复交叉互补基因 1 (ERCC1) 蛋白表达, 探讨其与晚期胃癌患者一线接受含奥沙利铂方案化疗疗效的关系, 通过 ERCC1 蛋白表达预测含奥沙利铂方案化疗受益人群, 为个体化治疗提供依据。同时观察低剂量替吉奥胶囊应用于一线化疗后的维持治疗是否能延长患者一线化疗后肿瘤进展时间及总生存期。

1 材料及方法

1.1 病例资料 选取 2011 年 1 月~2014 年 5 月于安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科及安徽医科大学附属六安医院肿瘤内科收治的 IV 期胃癌患者 85 例, 均有组织病理学资料。男 50 例, 女 35 例; 年龄 32~74 岁, 中位年龄 57 岁, PS 评分 ≤ 2 分, 预计生存期大于 3 个月, 重要脏器功能无明显异常, 均为初治患者, 有客观可测量病灶。研究病例随访截止日期为 2015 年 12 月。

1.2 方法

1.2.1 ERCC1 蛋白检测 所有标本经 10% 中性福尔马林溶液固定, 石蜡包埋, 制成 4~5 μm 厚切片, 组织切片经微波抗原修复后, 按 SP 免疫组化试剂盒说明书进行染色, 鼠抗人 ERCC1 单克隆抗体、SP 试剂盒、PBS 缓冲液均购自福州迈新生物技术开发有限公司。已知阳性切片在同一条件下染色作为阳性对照, PBS 代替一抗作阴性对照。

1.2.2 治疗方法 85 例患者一线给予奥沙利铂联合替吉奥 (SOX) 方案化疗: 奥沙利铂 (杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司, 国药准字 J20100064) 130 mg/m² 静滴 2 h, d1; 替吉奥胶囊 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20100150) 按体表面积给药 ($< 1.25 \text{ m}^2$ 为 80 mg/d, $1.25 \sim 1.5 \text{ m}^2$ 为 100 mg/d, $\geq 1.5 \text{ m}^2$ 为 120 mg/d), 每天分 2 次服用, 连续服用 14 d 停药 7 d; 21 d 为 1 个治疗周期, 2 个周期评价疗效。最多为 6 个周期后疗效评价无疾病进展的患者随机分为两组: 观察组采取常规对症支持治疗; 治疗

2016-07-20 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金 (编号: 1408085MH203)

作者单位: ¹安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科, 合肥 230022

²安徽医科大学附属六安医院肿瘤内科, 六安 237000

作者简介: 胡传朋, 男, 硕士研究生;

顾康生, 男, 教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: 13805692145@163.com

组在观察组基础上口服低剂量替吉奥胶囊 80 mg/d, 每天分 2 次服用, 连续服用 14 d 停药 7 d。21 d 为 1 个治疗周期, 用药至患者无法耐受或者是疾病进展。所有患者病情进展后二线化疗方案为紫杉醇联合卡培他滨, 三线予以单药伊立替康化疗。

1.2.3 结果判断 ERCC1 蛋白染色主要定位于细胞核, 阳性表达细胞细胞核有棕黄色颗粒沉着, 细胞染色明显高于背景。判定标准: 综合高倍镜下染色强度和阳性细胞所占比例, 用组织学评分 (ΣPi) 计算积分。其中 i 代表细胞染色深浅, 包括: 不显色或显色不清为 0; 浅黄色为 1; 棕黄色为 2; 深褐色为 3。P 代表将阳性细胞的百分率数值进行半定量分级: <5% 为 0 分, 5% ~ 25% 为 1 分, 25% ~ 50% 为 2 分, 50% ~ 75% 为 3 分, $\geq 75\%$ 为 4 分。积分 1 ~ 3 分为弱阳性 (+), 4 ~ 8 分为中度阳性 (++) , 9 ~ 12 分为强阳性 (++)。 (+) 为阴性表达, (++) ~ (++) 为阳性表达, 用以计算阳性率。以上结果判断均由 2 名经验丰富的病理科医师独立进行判定。

1.2.4 疗效评价标准和不良反应评价 根据 RECIST1.1 实体瘤疗效评定标准判断: 完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD)、疾病进展 (progressive disease, PD)。化疗有效率 (response rate, RR) 为 CR + PR。肿瘤进展时间 (time to progression, TTP) 为首次化疗开始至肿瘤进展的时间。生存时间 (overall survival, OS) 为首次化疗开始至死亡的时间。毒副作用按 NCI4.0 标准分为 0 ~ IV 度。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行分析。数据中样本率的比较采用 χ^2 检验。用 Kaplan-Meier 法计算肿瘤中位进展时间 (mTTP) 和中位生存时间 (mOS), 并采用 Log-rank 检验。

2 结果

2.1 ERCC1 蛋白表达及其与临床病理特征关系

85 例晚期胃癌患者中 ERCC1 蛋白表达阳性率为 31.76% (27/85), ERCC1 蛋白表达阴性率为 68.24% (58/85)。见图 1。ERCC1 蛋白的表达与患者年龄、性别、ECOG 评分及病理分化程度无明显相关性。见表 1。

2.2 ERCC1 蛋白表达与奥沙利铂联合化疗近期疗效的关联性 85 例患者接受 SOX 方案后, CR 3 例、PR 41 例、SD 16 例、PD 25 例, RR 为 51.76%, 疾病控制率为 70.59%, 其中 ERCC1 蛋白阴性表达组 RR 为 63.79% (37/58), ERCC1 蛋白阳性表达组

RR 为 25.93% (7/27); ERCC1 蛋白阴性表达组总有效率高于 ERCC1 蛋白阳性表达组 ($\chi^2 = 10.580$, $P < 0.05$)。见表 2。

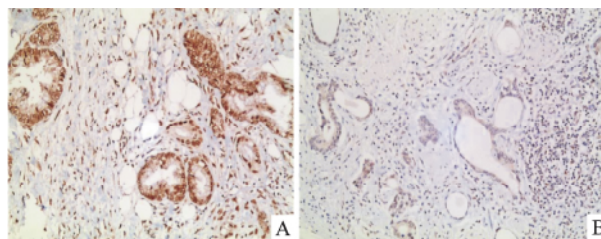


图 1 ERCC1 蛋白在胃癌中的表达 SP $\times 400$

A: 阳性表达; B: 阴性表达

表 1 ERCC1 蛋白表达与胃癌临床病理特征关系

临床病理参数	n	ERCC1 表达阳性 (n)	阳性率 (%)	χ^2 值	P 值
年龄 (岁)				0.000	0.995
≤65	63	20	31.7		
>65	22	7	31.8		
性别				0.174	0.676
男	50	15	30.0		
女	35	12	34.3		
ECOG 评分 (分)				0.150	0.699
0 ~ 1	56	17	30.4		
2	29	10	34.5		
病理类型				1.462	0.227
低分化腺癌	62	22	35.5		
中分化腺癌	23	5	21.7		

表 2 ERCC1 蛋白与奥沙利铂方案化疗疗效的关系 (n)

ERCC1 表达	n	CR	PR	SD	PD	RR (%)	χ^2 值	P 值
阴性	58	2	35	9	12	63.79	10.580	0.001
阳性	27	1	6	7	13	25.93		

2.3 ERCC1 蛋白表达与预后的关系 至随访截止日, ERCC1 蛋白表达阴性组有 2 例患者失访。ERCC1 蛋白表达阴性组 ($n = 56$) mTTP 为 6.0 个月 (95% CI: 4.78 ~ 7.22), 表达阳性组 ($n = 27$) mTTP 为 4.5 个月 (95% CI: 3.66 ~ 5.34), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 21.353$, $P < 0.001$)。表达阴性组 ($n = 56$) mOS 为 14.6 个月 (95% CI: 13.34 ~ 15.86), 表达阳性组 ($n = 27$) mOS 为 10.7 个月 (95% CI: 9.85 ~ 11.55), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 19.527$, $P < 0.001$)。见图 2、3。

2.4 维持单药化疗对患者生存的影响 联合化疗结束后, 60 例患者获得 SD 以上的疗效, 其中 32 例进入观察组, 28 例进入替吉奥胶囊维持治疗组。至随访截止日, 观察组 1 例观察 16 个月后失访, 治疗

组 1 例观察 15 个月后失访, 治疗组有 2 例患者仍存活。治疗组 ($n = 27$) mTTP 为 8.3 个月 (95% CI: 5.43 ~ 11.17), 较观察组 ($n = 31$) mTTP 为 6.0 个月 (95% CI: 5.03 ~ 6.97) 有延长, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.444$ $P = 0.011$)。治疗组 mOS 为 15.8 个月 (95% CI: 13.61 ~ 17.99), 观察组 mOS 为 14.4 个月 (95% CI: 12.14 ~ 16.66), 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.446$ $P = 0.063$)。见图 4、5。

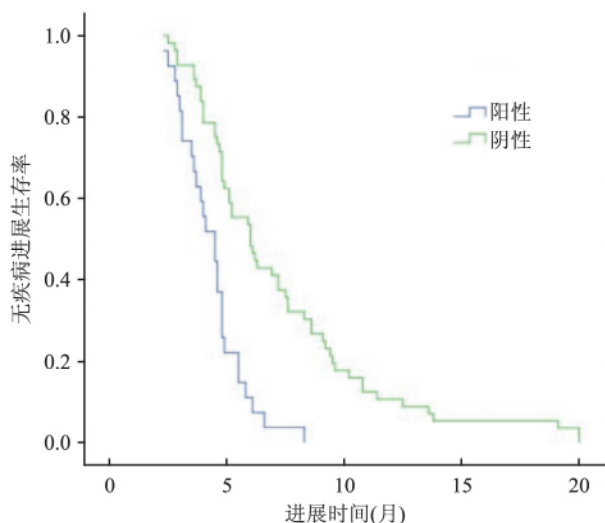


图 2 ERCC1 蛋白表达阳性组和阴性组患者肿瘤进展时间曲线

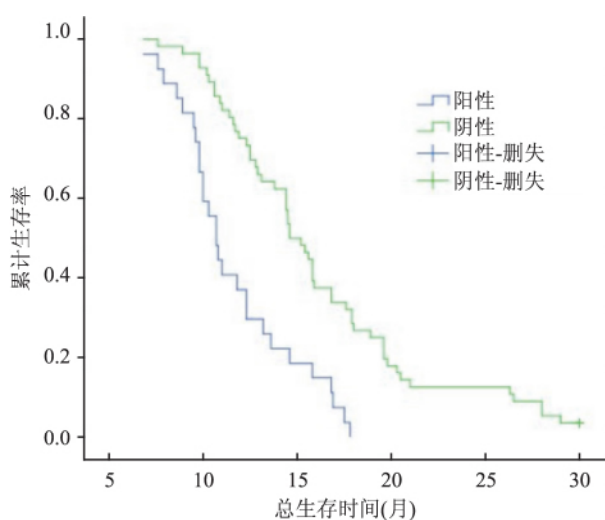


图 3 ERCC1 蛋白表达阳性组和阴性组患者总生存曲线

2.5 不良反应 治疗组白细胞减少、中性粒细胞减少及血小板减少发生率大于观察组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但大多为 I ~ II 度, III ~ IV 度少见, 且对症治疗后均好转; 其他不良反应发生率两组差异均无统计学意义, 无治疗相关死亡。见表 3。

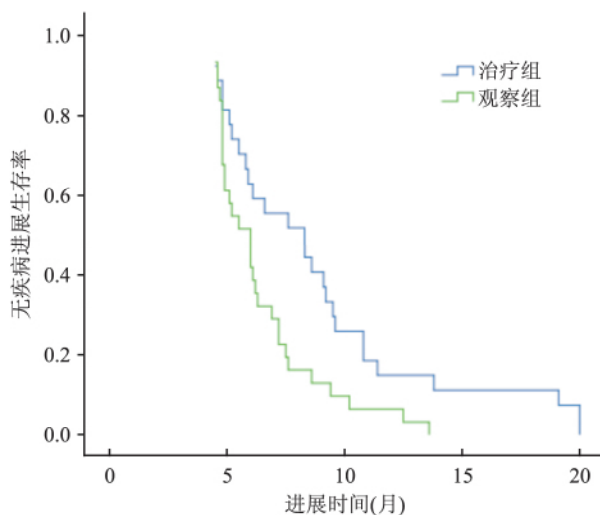


图 4 治疗组和观察组患者肿瘤进展时间曲线

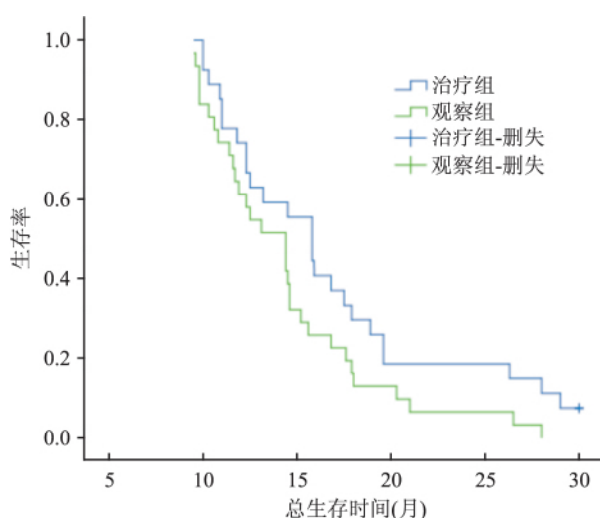


图 5 治疗组和观察组患者总生存曲线

3 讨论

晚期胃癌属于化疗相对敏感的肿瘤, 联合化疗能够提高患者的生活质量和延长患者的生存时间^[2]。治疗晚期胃癌传统化疗药物有氟尿嘧啶 (5-FU)、顺铂 (DDP)、丝裂霉素 (MMC)、阿霉素 (ADM)/表阿霉素 (EPI)、足叶乙甙 (VP-16) 等。奥沙利铂是第 3 代铂类化合物, 与顺铂、卡铂比较, 抗癌作用强, 抗癌谱广, 与顺铂无交叉耐药, 且不良反应轻, 其作用机制是产生烷化结合物作用于 DNA, 形成链内和链间的交联, 导致 DNA 复制障碍, 从而引起细胞的凋亡。多项临床试验^[3-4]证实了奥沙利铂在晚期胃癌治疗中有良好的疗效和安全性。但很多患者在治疗中很快出现铂类耐药导致治疗失败。DNA 修复能力增强是导致铂类化疗药物耐药性产

表3 治疗组和观察组不良反应比较(*n*)

不良反应	治疗组(<i>n</i> =27)					观察组(<i>n</i> =31)					χ^2 值	<i>P</i> 值
	I	II	III	IV	发生率(%)	I	II	III	IV	发生率(%)		
白细胞减少	5	8	0	0	48.1	2	5	0	0	22.6	4.176	0.041
中性粒细胞减少	5	7	0	0	44.4	2	3	0	0	16.1	5.584	0.018
贫血	3	4	2	0	33.3	4	5	2	0	35.5	0.030	0.864
血小板减少	3	5	2	0	37.0	2	1	1	0	12.9	4.590	0.032
转氨酶升高	2	1	0	0	11.1	3	1	0	0	12.9	0.000	1.000
尿素氮升高	4	0	0	0	14.8	5	0	0	0	16.1	0.000	1.000
疲乏	2	6	1	0	33.3	3	7	1	0	35.5	0.030	0.864
恶心	3	2	0	0	18.5	3	2	0	0	16.1	0.000	1.000
呕吐	2	2	0	0	14.8	3	1	0	0	12.9	0.000	1.000
便秘	2	1	0	0	11.1	3	1	0	0	12.9	0.000	1.000
外周神经毒性	4	6	0	0	37.0	5	7	0	0	38.7	0.017	0.896

生的主要机制。核苷酸切除修复(nucleotide excision repair ,NER) 是 DNA 损伤修复的重要方式之一,该步骤中 ERCC1 基因表达的相应蛋白更为关键,其功能的高低可反映整个 NER 修复途径活性的水平。ERCC1 蛋白与 DNA 修复酶缺乏互补基因 F 形成的复合物通过去除铂类化合物修复 DNA 链间交联,使铂类化合物损伤的 DNA 迅速修复,从而导致铂类耐药^[5]。研究^[6-7]证实 ERCC1 的表达状态和肺癌、乳腺癌接受铂类为主方案化疗的预后有关。Kwon et al^[8]在 64 例晚期胃癌中使用奥沙利铂联合氟尿嘧啶方案化疗中观察到 ERCC1 阴性组有效率为 57.9%,阳性组为 31.1%(*P* = 0.045); 阴性组 mTTP 为 7.8 个月, mOS 为 12.8 个月; 阳性组 mTTP 为 3.5 个月, mOS 为 8.4 个月, 差异均有统计学意义。研究^[9]证实晚期胃癌 ERCC1 的表达状态和生存时间呈负相关性, 阴性表达患者生存期长于阳性表达者, 而且阴性表达患者中接受铂类药物化疗的患者生存期明显长于接受非铂类方案化疗的患者。顾术东等^[10]的研究也观察到 ERCC1 蛋白阴性表达晚期胃癌患者接受奥沙利铂方案化疗 RR 明显高于 ERCC1 蛋白高表达患者, 且生存期更长, 差异有统计学意义。本研究中 ERCC1 蛋白阴性表达组 RR (63.79% , 37/58) 明显高于 ERCC1 蛋白阳性表达组 RR (25.93% , 7/27) , 差异有统计学意义; 而且 ERCC1 蛋白表达阴性患者预后更佳, 观察到 ERCC1 蛋白表达阴性组 mTTP 为 6.0 个月, 阳性组 mTTP 为 4.5 个月, 差异有统计学意义; 阴性组 mOS 为 14.6 个月, 阳性组 mOS 为 10.7 个月, 差异有统计学意义, 与研究^[8]结果较接近。

维持治疗已被证实多种实体瘤中有效, 尤其是在肺癌^[11]。晚期胃癌维持治疗暂无指南推荐, 国际上有尝试曲妥珠单抗和卡培他滨进行维持治疗均

安全有效^[12-13]。替吉奥胶囊作为新型口服氟尿嘧啶类药物, 由替加氟、吉美嘧啶及奥替拉西钾按摩尔比例 1 : 0.4 : 1 组成, 具有疗效确切、不良反应小、给药方便、患者依从性好等优点, 其单药一线治疗晚期胃癌有效率可达 20% ~ 30%^[14], 但其在晚期胃癌一线化疗后维持治疗中的应用国外罕见报道。国内毕延智等^[15]研究观察到替吉奥胶囊在晚期胃癌 SOX 方案一线化疗后进行维持治疗延长了患者疾病进展时间, 提高了生活质量。本研究基于以上因素且借鉴肺癌维持治疗中原药维持的方式, 在 SOX 方案一线化疗后继续替吉奥胶囊维持治疗, 结果显示替吉奥胶囊维持治疗组 mTTP 为 8.3 个月, 较观察组 mTTP 为 6.0 个月有延长, 且差异有统计学意义; 治疗组 mOS 为 15.8 个月较观察组 mOS 为 14.4 个月有延长, 但差异无统计学意义, 与研究^[15]结果相近。在本研究中治疗组替吉奥胶囊取最小用药剂量 80 mg/d, 而没有按体表面积给药, 主要考虑患者都是经过一线化疗后患者, 且维持治疗可能时间长, 通过降低替吉奥胶囊剂量以减轻化疗不良反应, 以提高生活质量, 并可节省患者治疗费用。在治疗组和观察组不良反应对比显示治疗组白细胞减少、中性粒细胞减少及血小板减少发生率虽然大于观察组, 差异有统计学意义, 但大多为 I ~ II 度, III ~ IV 度少见, 且对症治疗后均好转, 无治疗相关死亡, 可能与选择低剂量替吉奥胶囊也有一定关系。

综上所述, ERCC1 蛋白的表达对晚期胃癌患者预测奥沙利铂敏感性上有一定的参考意义, ERCC1 蛋白阴性表达患者对奥沙利铂相对敏感, 可以从含奥沙利铂方案化疗中更获益, 而且预后更好, 故化疗可考虑优先选择含奥沙利铂为主的方案。对于一线化疗后疾病未进展患者予以低剂量替吉奥胶囊维持治疗相比观察等待能够延长患者的无进展生存期,

提高了患者的生活质量,且不良反应可耐受,值得在临床中进一步推广研究。本研究中维持治疗组和观察组总生存差异无统计学意义,可能与样本量少及两组患者后续治疗的交叉影响有关。有待进一步的大规模前瞻性随机对照研究。

参考文献

- [1] Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin* 2015, 65(2): 87–108.
- [2] Cervantes A, Roda D, Tarazona N, et al. Current questions for the treatment of advanced gastric cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39(1): 60–7.
- [3] Koizumi W, Takiuchi H, Yamada Y, et al. Phase II study of oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment for advanced gastric cancer (G-SOX study) [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(5): 1001–5.
- [4] Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(1): 141–8.
- [5] Croteau D L, Peng Y, Van Houten B. DNA repair gets physical: mapping an XPA-binding site on ERCC1 [J]. *DNA Repair (Amst)* 2008, 7(5): 819–26.
- [6] Chen S, Zhang J, Wang R, et al. The platinum-based treatments for advanced nonsmallcell lung cancer, is low/negative ERCC1 expression better than high/positive ERCC1 expression? A meta-analysis [J]. *Lung Cancer*, 2010, 70(1): 63–70.
- [7] Gerhard R, Carvalho A, Carneiro V, et al. Clinicopathological significance of ERCC1 expression in breast cancer [J]. *Pathol Res Pract* 2013, 209(6): 331–6.
- [8] Kwon H C, Roh M S, Oh S Y, et al. Prognostic value of expression of ERCC1, thymidylate synthase, and glutathione S-transferase P1 for 5-fluorouracil/oxaliplatin chemotherapy in advanced gastric cancer [J]. *Ann Oncol* 2007, 18(3): 504–9.
- [9] Yamada Y, Boku N, Nishina T, et al. Impact of excision repair cross-complementing gene 1 (ERCC1) on the outcomes of patients with advanced gastric cancer: correlative study in Japan Clinical Oncology Group Trial JCOG9912 [J]. *Ann Oncol* 2013, 24(10): 25605.
- [10] 顾术东, 茅国新, 张曙. 晚期胃癌 ERCC1 和 BRCA1 表达与铂类化疗疗效及预后关系 [J]. *现代肿瘤学*, 2013, 21(11): 2525–8.
- [11] Belani C P, Brodowicz T, Ciuleanu T E, et al. Quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer given maintenance treatment with pemetrexed versus placebo (H3E-MC-JMEN): results from a randomized, double-blind, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 292–9.
- [12] Palacio S, Loaiza-Bonilla A, Kittaneh M, et al. Successful use of Trastuzumab with anthracycline-based chemotherapy followed by trastuzumab maintenance in patients with advanced HER2-positive gastric cancer [J]. *Anticancer Res* 2014, 34(1): 301–6.
- [13] Eren O O, Ozturk M A, Sonmez O U, et al. Safety, feasibility, and efficacy of capecitabine maintenance in patients with advanced gastric cancer: a retrospective study [J]. *Am J Ther* 2014; [Epub ahead of print].
- [14] Narahara H, Iishi H, Imamura H, et al. Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002) [J]. *Gastric Cancer* 2011, 14(1): 72–80.
- [15] 毕延智, 曾冬香, 盛桂凤, 等. SOX 方案一线化疗后替吉奥单药维持治疗晚期胃癌的疗效 [J]. *江苏医药*, 2015, 41(20): 2453–4.

Role of ERCC1 protein expression in advanced gastric cancer treated with first-line platinum-based chemotherapy and S-1 maintenance chemotherapy

Hu Chuanpeng^{1,2}, Gu Kangsheng¹

(¹Dept of Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

²Dept of Oncology, Lu'an Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Lu'an 237000)

Abstract Objective To study the expression of ERCC1 in advanced gastric cancer (AGC) and its correlation with efficacy of first-line oxaliplatin-based chemotherapy and prognosis, and observe the survival and safety of low-dose S-1 maintenance chemotherapy after the first-line oxaliplatin-based chemotherapy. **Methods** Expression of ERCC1 protein in the tissues of 85 cases of initial treatment advanced gastric cancer was measured by immunohistochemistry (SP method). Patients were treated with the combined chemotherapy of S-1 combined with oxaliplatin (SOX) 6 cycles at most. The patients who responded to the therapy were assigned to either the group with low-dose S-1 maintenance chemotherapy (S-1 80 mg/d) or the observation group with follow-up. The maintenance therapy continued until disease progression or intolerable toxicity. **Results** The positive rate of ERCC1 protein was 31.76%. The response rates to chemotherapy in ERCC1 protein expression positive and negative group was 25.93% and 63.79% respectively ($P < 0.05$). Median time to progression (mTTP) in the positive and negative

网络出版时间: 2016-8-10 11:04:49 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20160810.1104.025.html>

胸苷酸合成酶检测指导肺腺癌患者术后辅助化疗的临床研究

邓杰, 解明然, 郭明发, 柳常青, 孙翔翔, 徐美青

摘要 目的 评估胸苷酸合成酶(TS)检测指导肺腺癌患者根治术后行奈达铂联合培美曲塞方案化疗的临床意义。方法 回顾性分析166例ⅠB~ⅢA期肺腺癌患者的临床资料。其中研究组94例,经免疫组化检测结果显示全部为TS低表达患者;对照组72例,未行TS检测。两组均予以奈达铂联合培美曲塞方案化疗,比较两组患者的临床病理特征、中位无病生存期、3年无病生存率、3年总生存率以及转移复发情况。结果 两组患者临床病理特征差异无统计学意义。研究组患者的中位无病生存期为43.0个月,1年、2年、3年无病生存率分别为90.4%、76.6%、61.7%,观察组患者中位无病生存期为29.9个月,1、2、3年无病生存率分别为87.5%、66.7%和52.5%,两组无病生存率差异有统计学意义($P=0.035$)。研究组患者的3年总生存率优于观察组患者(67.7% vs 56.4%),差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组中复发转移41例(43.6%),观察组中复发或转移43例(59.7%),差异有统计学意义($P=0.04$)。多因素分析结果显示吸烟史、T分期、N分期及病理分期为患者的独立预后因素。结论 TS表达状况与肺腺癌患者术后接受奈达铂联合培美曲塞化疗方案有效率有一定相关性,通过免疫组化法对肺腺癌患者术后大体标本行TS检测可筛选培美曲塞化疗的获益人群。

关键词 癌; 腺癌; 非小细胞肺癌; 胸苷酸合成酶; 培美曲塞; 预后

中图分类号 R 73

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)10-1509-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2016.10.025

肺癌目前是世界上发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[1]。其中腺癌已经超过鳞癌成为目前肺癌最主要的病理类型,可能和目前工业环境、吸烟人群增加有关^[2]。手术仍是目前早中期肺腺癌最主要的治疗方式,通过术后辅助化疗可以提高肺腺癌患者的生存率^[3]。美国国立综合癌症网络指南指出铂类联合培美曲塞已成为肺腺癌的一线化疗方案,相比传统的铂类联合吉西他滨化疗,其疗效更高,化疗毒副作用更低。培美曲塞是一种干扰细胞内叶酸代谢的抗肿瘤药物,胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS)为其主要作用靶点。文献^[4]报道培美曲塞的化疗疗效和TS的表达有关,TS可能会成为肺癌患者培美曲塞方案化疗的预后因素。因此理论上检测肺腺癌患者中TS表达情况可能会有助于筛选肺腺癌患者培美曲塞化疗的受益人群。该研究收集接受根治性肺癌切除术且术后病理诊断为肺腺癌的ⅠB~ⅢA期患者166例,所有患者术后予以培美曲塞联合奈达铂方案化疗;其中94例经免疫组化检测为TS低表达患者,72例未行免疫组化检测,比较两组的临床病理特征、预后生存、复发转移情况。

2016-06-23 接收

基金项目: 卫生部肿瘤个体化治疗分子诊断技术临床应用研究课题(编号: W2012FZ115)

作者单位: 安徽医科大学附属省立医院胸外科, 合肥 230001

作者简介: 邓杰, 男, 硕士研究生;

徐美青, 男, 教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: xmqa@slyy@163.com

group was 4.5 and 6.0 months respectively ($P<0.05$). The median overall survival (mOS) in the positive and negative group was 10.7 and 14.6 months respectively ($P<0.05$). Median time to progression (mTTP) in the treatment group ($n=28$) and observation group ($n=32$) was 8.3 and 6.0 months respectively ($P<0.05$). The median overall survival (mOS) in the treatment group and observation group was 15.8 and 14.4 months respectively ($P=0.063$). The incidence rate of leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia in treatment group was higher than that in observation group ($P<0.05$). Mostly I~II degrees, rare III~IV degree, were improved after symptomatic treatment. **Conclusion** ERCC1 protein expression level in advanced gastric cancer tissue can predict the efficacy of first-line oxaliplatin-based chemotherapy and prognosis of patients. Low-dose S-1 maintenance chemotherapy can delay the tumor progression of patients with advanced gastric cancer after the first-line chemotherapy.

Key words ERCC1; oxaliplatin; S-1; advanced gastric cancer; maintenance chemotherapy