

中晚期鼻咽癌中核苷酸切除修复交叉互补基因 1 表达与铂类药物疗效的相关性研究

李文华¹ 孙奇¹ 陆妹英¹

[摘要] 目的:探讨中晚期鼻咽癌组织中核苷酸切除修复交叉互补基因 1(ERCC1)的表达,并分析其表达与铂类药物化疗疗效的关系。方法:采用免疫组织化学方法检测 107 例中晚期鼻咽癌组织及 48 例癌旁组织中的 ERCC1 的表达情况。结果:ERCC1 在鼻咽癌组织中低表达 55 例,高表达 52 例,而癌旁组织中低表达 30 例,高表达 18 例,2 组差异无统计学意义。ERCC1 表达与鼻咽癌患者临床综合分期有关,与年龄、性别、组织学类型、T 分期、N 分期均无关。ERCC1 低表达病例近期治疗有效率(81.8%)比高表达病例近期有效率(63.5%)高,二者差异有统计学意义。97 例随访,2 例发生死亡,5 例发生肝或肺转移,ERCC1 不同组间的差异无统计学意义。结论:ERCC1 蛋白可作为预测鼻咽癌患者对铂类药物化疗敏感性的指标之一,也有助于肿瘤患者个体化治疗方案制定,而免疫组织化学检测亦是简便而有效的检测手段,值得广泛推广。

[关键词] 核苷酸切除修复交叉互补基因 1;鼻咽癌;化疗;免疫组织化学

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.02.013

[中图分类号] R739.63 **[文献标志码]** A

Correlation between expression of ERCC1 and the treatment of cisplatin-based chemotherapy in local advanced nasopharyngeal carcinoma

LI Wenhua SUN Qi LU Meiyin

(Department of Pathology, Liuzhou Worker's Hospital, Liuzhou, 545005, China)

Corresponding author: LI Wenhua, E-mail: liwenhua206@qq.com

Abstract Objective: To study the expression of excision repair cross-complementing 1 (ERCC1) and the treatment of cisplatin-based chemotherapy in local advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Method:** The expression of ERCC1 protein in 107 cases with NPC and in 48 normal nasopharyngeal tissues adjacent to the cancer was detected by immunohistochemical method. **Result:** High expression of ERCC1 was observed in 52 cases with NPC, and 18 cases normal nasopharyngeal tissues, there was no statistically significant differences between them. The expression of ERCC1 protein was significant correlated with patient total TNM stage, but not significantly correlated with age, gender, histological type, T stage and N stage. The recent treatment efficiency in Low ERCC1 expression cases was higher than high expression cases. There was statistically significant difference between them. In 97 follow-up cases, 2 cases died, 5 cases with liver and lung metastasis, there was no statistically significant difference between them. **Conclusion:** ERCC1 expression maybe regarded as indicator platinum based chemotherapy sensitivity prediction in nasopharyngeal carcinoma, and also helpful for formulating individualized treatment. The immunohistochemical detection is also simple and effective detection method for ERCC1 expression.

Key words excision repair cross-complementing 1; nasopharyngeal carcinoma; chemotherapy; immunohistochemical

大量研究表明,联合放化疗能够提高中晚期鼻咽癌患者的局部控制率和总体生存率^[1-2]。超过一半的鼻咽癌患者是晚期病例,而这些患者目前放化疗已经成为了标准治疗方案^[1]。核苷酸切除修复交叉互补基因 1(ERCC1)是核苷酸切除修复系统最关键的基因,其正常表达是维持核苷酸修复酶功能的分子基础,过度表达可使停滞在 G₂/M 期损伤的脱氧核糖核酸(DNA)迅速修复,导致其对铂类药物耐药^[3]。ERCC1 表达预测铂类药物化疗疗效的作用已经在非小细胞肺癌、卵巢癌、胃癌、结直肠癌和食管癌^[4]的研究中得到证实。ERCC1 表达对鼻

咽癌患者临床疗效的国内外研究均较少,本研究应用免疫组织化学法检测局部晚期鼻咽癌患者组织中 ERCC1 的表达,并分析 ERCC1 表达与放化疗后疗效的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我院 2011—2013 年经病理确诊为鼻咽癌患者活检标本 107 例,并选取 48 例癌旁正常组织标本。所有患者均未进行放疗、化疗和免疫治疗。所有标本均经 4% 甲醛固定,常规石蜡包埋,5 μm 厚度切片。107 例患者中,男 70 例,女 37 例;年龄 16~83 岁,中位年龄 47 岁;T 分期中,T₁ 期 6 例,T₂ 期 19 例,T₃ 期 47 例,T₄ 期 35 例,N 分期中,N₀ 期 4 例,N₁ 期 20 例,N₂ 期 73 例,N₃ 期 10 例;临床

¹ 柳州市工人医院病理科(广西柳州,545005)
通信作者:李文华, E-mail:liwenhua206@qq.com

综合分期中Ⅱ期 6 例,Ⅲ期 58 例,Ⅳ期 43 例。

1.2 方法

1.2.1 实验方法 采用免疫组织化学 Elivison 检测方法,ERCC1 为鼠抗人单克隆抗体,购自福州迈新生物技术开发有限公司。ERCC1 定位于细胞核,在显微镜下×100 观察,根据染色强度和阳性细胞所占百分比进行评分,先根据染色强度评 0~3 分,然后根据阳性细胞比例,0~100% 分别记为 0~100 分,二者相乘得出总分(0~300 分),ERCC1 评分高于中位数的视为高表达,低于中位数的视为低表达。

1.2.2 治疗方法及疗效判断 所有患者均接受 1~3 周期诱导化疗,以 TP、PF 方案为主,然后接受 2 周期顺铂单药同步放化疗。疗效评价采用鼻咽部 MRI 影像学检查方法,参照实体瘤疗效及毒性评价标准(RECIST1.1)评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)、疾病进展(PD)。近期治疗有效率(RR)=(CR+PR)/病例数。随访时间为 6~60 个月,中位随访时间为 20 个月,至 2014 年 4 月随访结束;107 例患者中,死亡 2 例,5 例发生肝或肺转移;失访 10 例,失访率为 9.35%。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 13.0 统计软件进行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 ERCC1 表达

在鼻咽癌组织中 ERCC1 表达评分的中位数为 90,ERCC1 低表达 55 例(51.4%),高表达 52 例(48.6%)。而在癌旁组织中,ERCC1 低表达 30 例(62.5%),高表达 18 例(37.5%)。ERCC1 在鼻咽癌组织和癌旁组织的表达,差异无统计学意义($\chi^2=1.648, P>0.05$)。

2.2 ERCC1 表达与晚期鼻咽癌患者的临床病理特征的关系

ERCC1 表达与鼻咽癌患者各临床病理特征的关系见表 1。ERCC1 表达与临床综合分期有关,Ⅲ期患者 ERCC1 低表达比高表达病例数多,而Ⅳ期患者高表达比低表达病例数多,Ⅱ期患者低表达和高表达病例数一样,三者均差异有统计学意义($\chi^2=6.114, 均 P<0.05$);而 ERCC1 表达与年龄、性别、组织学类型、T 分期、N 分期均无关。

2.3 ERCC1 蛋白表达与同步放化疗近期疗效的关系

107 例鼻咽癌患者同步放化疗后 8 周评价疗效,其中 CR 37 例(34.6%),PR 41 例(38.3%),SD 23 例(21.5%),PD 为 6 例(5.6%),RR 为 72.9%。52 例 ERCC1 高表达的患者中,近期治疗有效 33 例(CR 13 例,PR 20 例),近期治疗无效 19 例(SD 15 例,PD 4 例),RR 为 63.5%(33/52);ERCC1 低表达的 55 例患者中,近期治疗有效 45 例(CR

表 1 鼻咽癌中 ERCC1 的表达与临床病理特征的关系
例(%)

	ERCC1		合计
	低表达(≤ 90)	高表达(> 90)	
年龄/岁			
≤47	31(56.4)	24(43.6)	55
>47	24(46.2)	28(53.8)	52
性别			
男	38(54.3)	32(45.7)	70
女	17(45.9)	20(54.1)	37
组织学类型			
角化型	1(100.0)	0(0)	1
非角化未分化型	40(55.6)	32(44.4)	72
非角化分化型	14(41.2)	20(58.8)	34
T 分期			
T ₁	1(16.7)	5(83.3)	6
T ₂	11(57.9)	8(42.1)	19
T ₃	29(61.7)	18(38.3)	47
T ₄	14(40.0)	21(60.0)	35
N 分期			
N ₀	2(50.0)	2(50.0)	4
N ₁	12(60.0)	8(40.0)	20
N ₂	39(53.4)	34(46.6)	73
N ₃	2(20.0)	8(80.0)	10
分期			
Ⅱ期	3(50.0)	3(50.0)	6
Ⅲ期	36(62.1)	22(37.9)	58
Ⅳ期	16(37.2)	27(62.8)	43

23 例,PR 21 例),近期治疗无效 10 例(SD 8 例,PD 2 例),RR 为 81.8%(45/55),2 组比较差异统计学意义($\chi^2=4.559, P<0.05$)。

2.4 ERCC1 蛋白表达与远期疗效的关系

97 例随访患者中,46 例患者 ERCC1 蛋白高表达,51 例患者 ERCC1 低表达(其中 2 例发生死亡,均为 ERCC1 低表达),二者差异无统计学意义($P>0.05$);5 例发生肝或肺转移,其中 1 例患者 ERCC1 低表达,4 例患者 ERCC1 高表达,二者差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

鼻咽癌好发于我国华南地区,特别是广西和广东。鼻咽癌具有侵袭性强、易发生淋巴结转移和远处转移等生物学特性,就诊时多数为中晚期。大量研究表明,联合放化疗可提高中晚期鼻咽癌的治疗效果,而单纯化疗可以达到 60%~70% 的局部控制率^[2]。这意味着,一些中晚期病例可能被过度治疗,从而产生一些不必要的不良反应,如骨髓抑制、外周神经病变,呕吐和神经性听力损失。ERCC1 是一种高度保守的单链 DNA 核酸内切酶,基因位于人类染色体 19q13.2-13.3,长度为 15X103 bp,含 10 个外显子,编码由 297 个氨基酸组成的蛋白质,是核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)途径中具有特异性的重要组成部分,其存在

至关重要^[5];同时 ERCC1 还参与其它修复途径,如双链断裂修复链间交联修复^[6]。ERCC1 的过表达可使停滞在 G₂/M 期的损伤 DNA 迅速修复,导致其对铂类耐药^[3]。

鼻咽癌组织中 ERCC1 表达的研究国内外报道均较少,研究结果也不尽相同,可能与选取的样本有地域性,样本量也不大有一定关系,而本研究样本来自鼻咽癌高发地区,样本具有一定的代表性。本研究结果显示,在鼻咽癌中 ERCC1 低表达 55 例(51.4%),高表达 52 例(48.6%),ERCC1 高表达率比癌旁组织的高表达率(37.5%)稍高,但差异无统计学意义,说明癌组织和癌旁组织的 ERCC1 表达无差别,但曹秩林等^[7]的研究发现,82 例鼻咽癌中 ERCC1 的阳性表达显著低于癌旁正常上皮组织,差异有统计学意义,其原因可能是 ERCC1 表达的评价标准不同。

本研究中,ERCC1 除了在不同临床综合分期的鼻咽癌中表达有显著差异外,在不同年龄、性别、组织学类型、T 分期、N 分期的鼻咽癌中表达均无显著差异。临床综合分期Ⅳ期鼻咽癌患者其 ERCC1 高表达率比Ⅲ期患者高,说明分期越高,ERCC1 高表达率越高,推测患者使用铂类药物化疗的效果可能越不好,但李工等^[8]的研究结果表明 ERCC1 表达与分期无关,其原因可能与病例样本的地域性不同有关,还需要进一步研究证实。本研究中Ⅱ期患者 ERCC1 高表达率比Ⅲ期患者高,其原因可能是Ⅱ期患者病例数较少所致。本研究中,非角化未分化型鼻咽癌病例 ERCC1 高表达率比非角化分化型病例低,但差异无统计学意义,提示不同病理类型的鼻咽癌患者 ERCC1 表达无显著差异,预测铂类药物化疗疗效也无显著差异。

放疗对鼻咽癌是十分有效的治疗手段,病变局限在鼻咽部的早期病例可给予单纯放疗,对于局部晚期鼻咽癌患者,普遍认为以铂类药物为基础的同步放化疗是标准治疗方案,然而研究有部分患者并不能从同步放化疗中获益,估计与其对铂类药物耐药有关。本组病例中 ERCC1 低表达的病例 RR(81.8%)比 ERCC1 高表达的 RR(63.5%)高,二者差异有统计学意义,提示 ERCC1 蛋白表达水平高低与铂类药物同步放化疗近期疗效有效有关,与国内外多位学者的研究结果一致^[7-12]。本研究中的随访病例,2 例发生死亡,5 例发生肝或肺转移,ERCC1 低表达组和高表达组之间的差异无统计学意义,提示 ERCC1 表达水平与铂类药物同步放化疗远期疗效无相关性。

综上所述,ERCC1 可作为预测鼻咽癌患者对铂类药物化疗敏感性的指标之一,具有重要的临床指导意义,也有助于肿瘤患者个体化治疗方案制定,而免疫组织化学检测亦是简便而有效的检测手

段,值得广泛推广。

参考文献

- [1] AL-SARRAF M, LEBLANC M, GIRI P G, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized intergroup study 0099 [J]. *J Clin Oncol*, 1998,16:1310-1317.
- [2] LEE A W, SZE W M, AU J S, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005,61:1107-1116.
- [3] HWANG I G, AHN M J, PARK B B, et al. ERCC1 expression as a prognostic marker in N2(+) non small-cell lung cancer patients treated with platinum-based neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy[J]. *Cancer*, 2008,113:1379-1386.
- [4] ARORA S, KOTHANDAPANI A, TILLISON K, et al. Down regulation of XPF-ERCC1 enhances cisplatin efficacy in cancer cells [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2010,9:745-753.
- [5] REED E. ERCC1 and clinical resistance to platinum-based therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2005,11:6100-6102.
- [6] AHMAD A, ROBINSON A R, DUENSING A, et al. ERCC1-XPF endonuclease facilitates DNA double strand break repair [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28: 5082-5092.
- [7] 曹秩林, 刘陶文, 邱小芬, 等. 鼻咽癌组织 ERCC1 的表达及其临床意义[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(2):105-107.
- [8] 李工, 薛晓光, 欧阳翼, 等. ERCC1、hMLH1 表达对局部中晚期鼻咽癌调强放疗的影响[J]. *广东医学*, 2012, 33(23):3549-3552.
- [9] CHAN S H, CHEUNG F M, NG W T, et al. Can the analysis of ERCC1 expression contribute to individualized therapy in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011,79:1414-1420.
- [10] SUN J M, AHN M J, PARK M J, et al. Expression of excision repair cross-complementation group 1 as predictive marker for nasopharyngeal cancer treated with concurrent chemoradiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011,80:655-660.
- [11] HUANG P Y, LI Y, MAI H Q, et al. Expression of ERCC1 predicts clinical outcome in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with cisplatin-based induction chemotherapy [J]. *Oral Oncol*, 2012,48:964-968.
- [12] LEE H W, HWANG Y H, HAN J H, et al. High expression of excision repair cross-complementation group 1 protein predicts poor outcome in patients with nasopharyngeal cancer [J]. *Oral Oncol*, 2010, 46: 209-213.

(收稿日期:2014-07-23)