

非小细胞肺癌 RRM1、ERCC1 的表达及对含铂化疗方案预后的影响

刘芷宁¹, 刘馨^{2△}

(辽宁医学院附属第一医院: 1. 超声科; 2. 检验科, 辽宁锦州 121001)

摘要:目的 检测 ERCC1 和 RRM1 在非小细胞肺癌(NSCLC)及其癌旁组织中的表达,探讨其与 NSCLC 病理特征及含铂化疗方案预后的关系。方法 以 121 例 NSCLC 患者为研究对象,取其术后癌组织及癌旁组织标本,以免疫组织化学法检测 ERCC1、RRM1 蛋白的表达水平,并进行临床随访,探讨 ERCC1、RRM1 的表达与含铂化疗方案预后的关系。结果 ERCC1、RRM1 在 NSCLC 癌组织中阳性表达显著高于其癌旁组织($P < 0.05$);接受术后含铂化疗方案患者中,ERCC1 或 RRM1 阴性表达者中位总生存期及中位疾病进展时间与阳性表达者相比,均明显延长($P < 0.05$)。结论 ERCC1、RRM1 表达可能与 NSCLC 的发展有着重要的相关性,且 ERCC1、RRM1 蛋白阴性表达者对铂类化疗可能更敏感。

关键词:癌,非小细胞肺;ERCC1;RRM1;铂类;个体化治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.09.017

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)09-1072-03

The expression of RRM1, ERCC1 of non-small cell lung cancer and its prognosis of platinum-based chemotherapy

Liu Zhining¹, Liu Xin^{2△}

(1. Department of Ultrasound; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Liaoning Medical College, Jinzhou, Liaoning 121001, China)

Abstract: Objective To examine the protein expression levels of ERCC1 and RRM1 in non-small cell lung cancer(NSCLC) and its adjacent tissues in order to identify the the relationship between these expression profiles, the pathological features and survival time of NSCLC undergoing platinum-containing chemotherapy. **Methods** The levels of ERCC1 and RRM1 protein expression in 121 NSCLC and adjacent cancer tissue were measured by immunohistochemistry. The relationship between survival time and the expression of these two proteins was used by follow-up study. **Results** ERCC1 and RRM1 exhibited higher expression in NSCLC cancer compared with normal cancer tissues ($P < 0.05$). After receiving platinum-containing chemotherapy postoperatively, patients with ERCC1 or RRM1 negative expression showed prolonged median overall survival and median time to progression compared with those with positive expression ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of ERCC1, RRM1 may have important correlation with the development of lung cancer. ERCC1 or RRM1 of negative protein expression has positive sensitive with platinum.

Key words: carcinoma, non-small cell lung; ERCC1; RRM1; platinummetals; individualized treatment

目前世界上因癌症引起的死亡中,肺癌居第一位。而其中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的 80%~85%。目前临床上以铂类为基础的一线化疗方案在控制 NSCLC 上效果较差,以致目前 NSCLC 患者的 5 年生存率只有 11%~17%^[1-2],其主要原因在于患者对铂类药物耐药^[3]。当癌细胞对铂类耐药时其 DNA 损伤的修复能力提高,从而对抗铂类化疗药的细胞毒作用。

鉴于铂类耐药的普遍性,筛选出潜在的化疗耐药性因子对于铂类化疗的选择将具有重要意义。ERCC1 是参与核苷酸切除修复的重要因子,其引起铂类药物耐药的机理在于其可以修复铂类对于肿瘤细胞 DNA 的损伤^[4]。同时,RRM1 也是 DNA 合成和修复所必需的,核苷类似物化疗药物也正是以此为靶点发挥其抗肿瘤效应的^[5]。RRM1 的高表达与其耐药密切相关^[6]。目前尚无这两个因子与铂类耐药关系的相关报道,因此,本研究拟对 ERCC1、RRM1 在 NSCLC 中的表达及含铂药物化疗后患者预后的情况进行深入分析,以期临床科学使用含铂治疗 NSCLC 提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例来源于辽宁医学院附属第一医院 2006

年 1 月至 2011 年 1 月收治的 121 例 NSCLC 患者,患者中位年龄 54 岁;临床分期为 I B~III A 期。采集患者术后标本,经 10% 甲醛固定及石蜡包埋等处理后保存,以用于后续实验。

1.2 方法

1.2.1 化疗方案 联合应用顺铂及其他化疗药物治疗肿瘤即为含铂类药物化疗方案。与铂类联用的化疗药物包括长春瑞滨、吉西他滨及紫杉醇。

1.2.2 随访与疗效评价 患者随访采取电话或门诊随访的方式。随访开始日期为患者手术当日,截止日期为随访截止日期、患者死亡日期或失访日期。评价指标:在随访结束后评价患者的总生存时间、中位生存时间、疾病进展时间及中位疾病进展时间。

1.2.3 免疫组织化学方法 参照 SABC 说明书进行操作,以健康家兔血清及磷酸盐缓冲液作阴性对照,已知阳性切片作阳性对照。

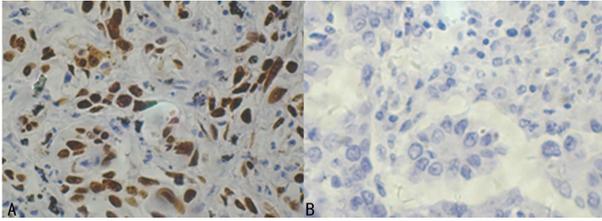
1.2.4 判定标准 以切片肿瘤细胞中的阳性细胞数联合着色程度判断蛋白表达。阳性细胞数 0%~10%,0 分;10%~25%,1 分;26%~50%,2 分;>50%,3 分。无着色,0 分;浅黄,1 分;棕黄,2 分;棕褐,3 分。根据两项均值,≤1 分视为阴

性,大于 1 分视作阳性。

1.3 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件进行统计分析,计数资料以率表示,采用配对 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 法结合对数秩和检验(Log-rank)进行生存分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NSCLC 及其癌旁组织中 ERCC1 和 RRM1 表达差异性比较 ERCC1 在细胞质及细胞核中均有表达,免疫组织化学显示为棕黄色(图 1)。RRM1 主要表达于细胞质中,免疫组织化学显示为棕黄色颗粒,见图 2。ERCC1 及 RRM1 在 NSCLC 癌组织中的表达均高于其癌旁组织,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

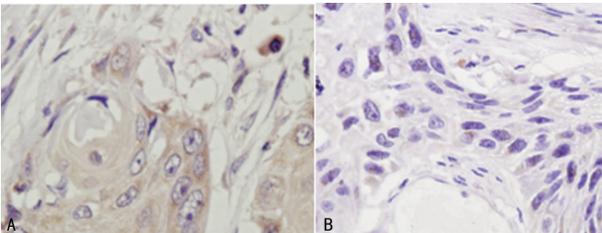


A: 阳性;B: 阴性。

图 1 ERCC1 蛋白表达($\times 400$)

表 1 NSCLC 及其癌旁组织中 ERCC1 和 RRM1 表达差异性比较

组织来源	n	ERCC1			RRM1		
		阳性率 (%)	χ^2	P	阳性率 (%)	χ^2	P
NSCLC 癌组织	121	52.89	9.626	0.003	47.93	10.063	0.000
癌旁组织	121	23.97			26.45		



A: 阳性;B: 阴性。

图 2 RRM1 蛋白表达($\times 400$)

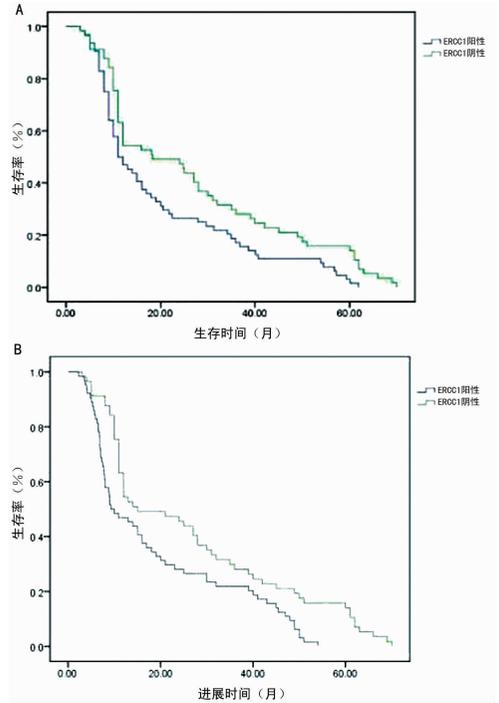
2.2 NSCLC 组织中 ERCC1 与 RRM1 表达相关性分析 ERCC1、RRM1 蛋白在 NSCLC 组织的表达呈显著的线性正相关关系,见表 2。

表 2 NSCLC 癌组织中 ERCC1 与 RRM1 表达相关性分析

RRM1	ERCC1		r	P
	阴性	阳性		
阴性	46	17	0.585	0.020
阳性	11	47		

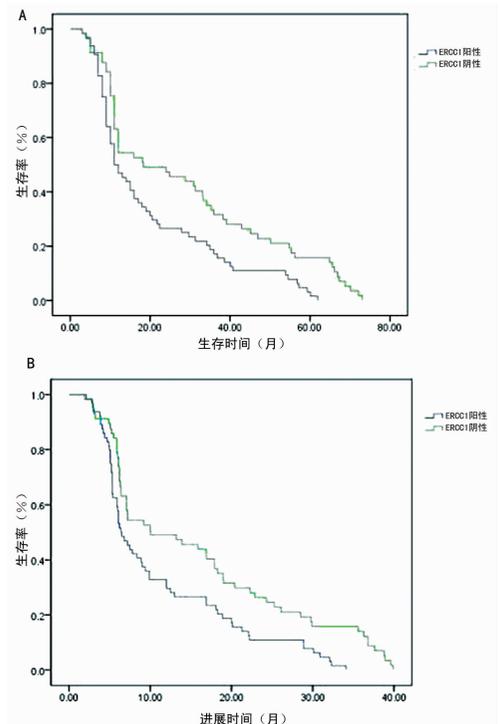
2.3 ERCC1 及 RRM1 表达与含铂化疗方案预后的关系 ERCC1 阳性表达患者的中位总生存时间和中位疾病进展时间分别为 11.00 个月和 9.30 个月;ERCC1 阴性表达患者则分别为 18.30 个月和 15.00 个月。ERCC1 阴性表达患者的中位总

生存时间及中位疾病进展时间两项指标均显著优于 ERCC1 阳性表达患者($P < 0.05$),见图 3。RRM1 阴性表达患者的中位总生存时间及中位疾病进展时间均显著优于 RRM1 阳性表达者($P < 0.05$),见图 4。



A: 总生存时间曲线;B: 疾病进展时间曲线。

图 3 ERCC1 不同表达组的预后曲线



A: 总生存时间曲线;B: 疾病进展时间曲线。

图 4 RRM1 不同表达组的预后曲线

3 讨 论

通过本研究,获得了几个有价值的调查结果:(1)ERCC1 及 RRM1 在 NSCLC 癌组织中的表达明显高于其癌旁组织;(2)ERCC1、RRM1 蛋白在 NSCLC 癌组织的表达呈显著的线

性正相关关系；(3)含铂药物化疗后, ERCC1、RRM1 阴性表达患者的中位总生存时间及中位疾病进展时间两项指标均显著优于 ERCC1、RRM1 阳性表达患者。

有研究显示, 未经化疗的 NSCLC 患者, 其 ERCC1 及 RRM1 高表达者往往具有更长的生存期^[7-8], 其确切机制尚有待于进一步的研究。

但本研究中, 经含铂药物化疗的 NSCLC 患者, 则呈现出完全相反的结果。即在含铂药物治疗时, ERCC1 或 RRM1 阴性表达患者比相应阳性表达患者具有更长的生存期。ERCC1 和 RRM1 表达同为阴性患者的生存指标也明显高于同为阳性患者。据此, 可以认为含铂药物化疗对 ERCC1 或 RRM1 阴性表达患者可能具有更高的疗效。以前类似研究也发现, 相对于 RRM1 阳性表达患者, 其阴性表达患者对化疗药物吉西他滨也表现出更高的敏感性^[9]。

ERCC1 和 RRM1 阳性表达患者预后较差的原因可能与其对含铂药物耐药性增强有关。肿瘤对铂类耐药主要涉及细胞对铂类的灭活增强, 细胞对铂类的摄取下降, DNA 修复能力增强, 肿瘤细胞内凋亡通路发生改变等多种机制。而其中最重要的铂类耐药机制即为 DNA 的修复能力增强^[10]。在 DNA 修复过程中 ERCC1 起着 DNA 损伤识别和切除的重要作用^[9]。有研究显示, ERCC1 基因干扰或缺陷的肿瘤细胞对 DNA 交联剂具有更高的敏感性^[11-12]。而且, 细胞内高表达的 ERCC1 也是导致卵巢癌及胃癌对铂类耐药的重要机制^[13-14]。RRM-1 是参与 DNA 合成修复的限速酶。具 RRM-1 高表达的 NSCLC 对吉西他滨表现出更高的耐药性, 而干扰其表达后, 耐药性也随之降低^[15]。上述事实充分表明 ERCC1 及 RRM-1 高表达可能是肿瘤细胞产生耐药性的重要机制。可能也正是由于这种耐药性, 才使得本研究中接受含铂化疗的 NSCLC 患者, ERCC1、RRM1 阴性表达患者比相应阳性表达患者显示出更好的预后。

总之, 含铂化疗方案的 NSCLC 患者 RRM1、ERCC1 表达阴性者预后更好, 提示 RRM1、ERCC1 的检测有可能为 NSCLC 患者含铂化疗方案的选择提供依据。

参考文献:

[1] Jazich AR, Hussain M, Howington JA, et al. Prognostic factors in patients with surgically resected stages I and II non-small cell lung cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 70(4):1168-1171.

[2] 韩冰. 肺癌肿瘤标志物及其联合检测的临床应用研究进展[J]. *中国热带医学*, 2010, 10(3):382-384.

[3] Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(4):351-360.

[4] 胡德凤. ERCC1 的表达及多态性与铂类药物耐药关系研究现状及进展[J]. *西南军医*, 2013, 15(3):304-306.

[5] Croteau DL, Peng Y, Van Houten B. DNA repair gets physical: mapping an XPA-binding site on ERCC1[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2008, 7(5):819-826.

[6] Bernstein C, Bernstein H, Payne CM, et al. DNA repair/pro-apoptotic dual-role proteins in five major DNA repair pathways: fail-safe protection against carcinogenesis [J]. *Mutat Res*, 2002, 511(2):145-151.

[7] Simon GR1, Sharma S, Cantor A, et al. ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Chest*, 2005, 127(3):978-983.

[8] 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.

[9] Rosell R, Taron M, Camps C, et al. Influence of genetic markers on survival in non-small cell lung cancer [J]. *Drugs Today(Barc)*, 2003, 39(10):775-786.

[10] Rosell R, Lord RV, Taron M, et al. DNA repair and cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2002, 38(3):217-227.

[11] 尚晓滨, 于振涛, 唐鹏, 等. 抑制 ERCC1 基因对肺癌细胞顺铂敏感性的影响[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(39):2799-2802.

[12] Chang IY, Kim MH, Kim HB, et al. Small interfering RNA-induced suppression of ERCC1 enhances sensitivity of human cancer cells to cisplatin[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 327(1):225-233.

[13] Reed E, Dabholkar M, Thornton K, et al. Evidence for in the appearance of mRNAs of nucleotide excision repair genes in human ovarian cancer tissues[J]. *Oncol Rep*, 2007, (5):1123-1128.

[14] Metzger R, Leichman CG, Danenberg KD, et al. ERCC1 mRNA levels complement thymidylate synthase mRNA levels in predicting response and survival for gastric cancer patients receiving combination cisplatin and fluorouracil chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(1):309-316.

[15] Muhugh PJ, Spanswick VJ, Hartley JA. Repair of DNA interstrand crosslinks: molecular mechanisms and clinical relevance[J]. *Lancet Oncol*, 2001, 2(8):483-490.

(收稿日期:2013-10-08 修回日期:2013-12-20)

欢迎投稿

欢迎订阅