

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.18.020

# 化疗联合恩度治疗 ERCC1 阳性晚期 NSCLC 的临床疗效

任柏沉,李燕宏,孙建,曾小飞

(成都医学院第一附属医院呼吸内科,成都 610500)

**[摘要]** **目的** 探讨化疗联合恩度在核苷酸切除修复交叉互补基因 1(ERCC1)阳性晚期非小细胞肺癌(NSCLC)中的临床疗效。**方法** 选取 2012 年 6 月至 2013 年 6 月在该院经组织学确诊的Ⅳ期 NSCLC 患者 301 例,根据 ERCC1 的表达将患者分为单纯化疗组和化疗联合恩度组,比较不同治疗方案的疗效及患者的生存率。**结果** 在 301 例 NSCLC 患者中,ERCC1 阳性患者 166 例,阳性率为 55.1%。在所有接受治疗的患者中,ERCC1 阳性患者治疗的效果低于 ERCC1 阴性患者;但与单纯化疗组相比,化疗联合恩度组能够显著提高 ERCC1 阳性患者的治疗效果,且其中位生存时间和疾病进展时间也显著延长( $P < 0.05$ )。**结论** 化疗联合恩度治疗可有效增加 NSCLC 患者的疗效。

**[关键词]** 癌,非小细胞肺;核苷酸切除修复交叉互补基因 1;药物疗法,联合;恩度;预后

**[中图分类号]** R734

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2015)18-2504-02

## Clinical effect study of chemical therapy combined with Endostar treatment on late stage NSCLC patients with the expression of ERCC1

Ren Bocheng, Li Yanhong, Sun Jian, Zeng Xiaofei

(Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical School, Chengdu, Sichuan 610500, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical efficacy of chemical therapy with or without Endostar treatment for late-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) with the expression of excision repair cross-complementing group 1 (ERCC1). **Methods**

Three hundred and one NSCLC patients of IV stage from 2012 June to 2013 June were enrolled in our hospital and the expression of ERCC1 was detected by immunohistochemical staining in tissue samples, then the patients were divided into chemotherapy alone group and chemotherapy with Endostar group, the recent curative effect and patients' survival in two groups were evaluated. **Results**

Among 301 NSCLC patients, 166 patients had a positive expression of ERCC1 and account to 55.1%. The efficacy rate in ERCC1 + NSCLC patients was significantly lower than that in ERCC1-NSCLC patients. In ERCC1 + NSCLC patients, compared with the chemotherapy alone group, the response rate in the chemotherapy with Endostar group was increased, and the median survival time (MST) and median time to progress (TTP) were also extended. **Conclusion** chemotherapy with Endostar increased the recent curative effect of NSCLC patients and might conducive to improving the quality of life.

**[Key words]** carcinoma, non-small-cell-lung; excision repair cross-complementing group 1; drug therapy, combination; Endostar; prognosis

肺癌是我国发病率及病死率位居首位的恶性肿瘤,其中约 80% 为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)<sup>[1]</sup>。大部分患者就诊时往往已经发展成为中晚期肺癌,因此,针对晚期肺癌患者的治疗显得尤为重要。目前,临床上常应用铂类联合长春瑞滨/吉西他滨/多西他赛等两药联合的方法进行治疗,然而,由于长期接受化疗使得患者出现耐药和近远期的不良反应,导致化疗的效果并不理想。最近研究显示核苷酸切除修复交叉互补基因 1 (excision repair cross-complementing group 1, ERCC1) 是影响 NSCLC 治疗效果及预后的耐药性基因<sup>[2]</sup>,单纯的化疗对 ERCC1 阳性 NSCLC 患者的治疗效果不佳。因此,寻求有效治疗这类患者的方案显得至关重要。研究发现化疗联合抗血管生成抑制剂恩度可有效增加晚期 NSCLC 患者的生存时间<sup>[3]</sup>,提示化疗与恩度的联合治疗可能是改变肺癌难治局面的突破口。那么,化疗联合恩度对 ERCC1 阳性 NSCLC 患者的治疗效果又是怎样呢? 本研究旨在探讨化疗联合恩度治疗对 ERCC1 阳性晚期 NSCLC 患者的疗效及其对预后的影响。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2012 年 6 月至 2013 年 6 月在本医院经组

织学确诊的Ⅳ期 NSCLC 患者 301 例,其中男 196 例,女 105 例,年龄 42~84 岁,中位年龄 50.4 岁,体力活动状态评分 0~2 分。入选患者至少有 1 个可测量的病灶,且化疗前未接受其他药物治疗。患者已签署知情同意书,肝、肾功能异常,合并其他疾病或存在多个肿瘤的患者排除入选。

**1.2 研究方法** 石蜡包埋肿瘤组织,蜡块标本连续切片,常规脱蜡水化后,磷酸盐缓冲液 PBS (pH=7.4) 清洗 3 次,以 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 50 μL 孵育 10 min, PBS 清洗 3 次,每次 5 min,用山羊血清封闭孵育 10 min 后,滴加按 1:50 稀释的小鼠抗人 ERCC1 单克隆抗体,4℃ 下孵育过夜,次日取出 PBS 冲洗 3 次,滴加辣根过氧化物酶标记的山羊抗小鼠二抗孵育 1 h, PBS 清洗 3 次,每次 5 min, DAB 显色,苏木素复染,乙醇梯度脱水后封片观察。免疫组化结果判定:显微镜下随机选择 5 个视野,每个视野计数 100 个肿瘤细胞,根据着色阳性细胞占总计数细胞的百分比进行评分,阳性细胞数大于或等于 10% 为 ERCC1(+) 高表达, <10% 为 ERCC1(-) 低表达。

**1.3 治疗方案** 把 301 例患者分为单纯化疗组和化疗联合恩度组。单纯化疗组共 207 例,其中鳞癌 109 例,腺癌 84 例,鳞腺癌 14 例;化疗联合恩度组 94 例,其中鳞癌 45 例,腺癌 42

例,未分型 7 例。患者的分组符合临床试验所需最低样本量的要求。单纯化疗组选用 TP、NP、GP 方案化疗。TP 方案为第 1 天和第 8 天给药多西他赛 75 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天给药顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>,每 3 周治疗 1 次;GP 方案为第 1 天和第 8 天给药吉西他滨 1.0 g/m<sup>2</sup>,第 1 天给药顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>,每 3 周治疗 1 次;NP 方案为长春瑞滨 25 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天给药顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>,每 3 周治疗 1 次。化疗联合恩度组化疗方案同前,恩度(YH-16,山东先声麦得津生物制药有限公司)按 6 mg/mL 静脉给药 250 mL,每天 1 次,第 1~14 天连续给药,4 个疗程后采用 RECIST 评价标准进行疗效评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。近期客观有效率(RR)为完全缓解 CR 与部分缓解 PR 之和。同时观察患者的生存时间,若末次随访仍然存活则定为截尾数据,随访率为 100 %。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS13.0 软件进行数据处理和统计学分析,计数资料采用频数或率表示,两组之间有效率的比较采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 ERCC1 表达与近期治疗疗效的关系** ERCC1 阳性患者的有效率为 18.7%,ERCC1 阴性患者的有效率为 28.9%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

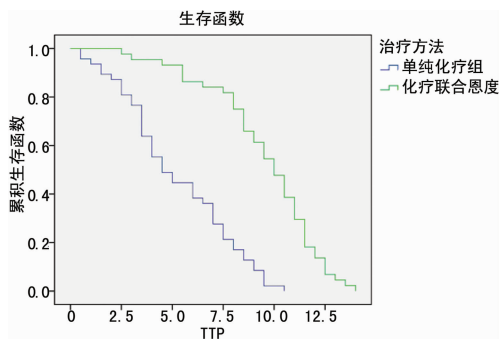
**表 1 ERCC1 表达与近期治疗疗效关系的评价**

项目	n	CR(n)	PR(n)	SD(n)	PD(n)	RR(%)
ERCC1(+)	166	2	29	100	35	18.7
ERCC1(-)	135	4	35	88	8	28.9

**2.2 化疗联合恩度治疗与近治疗的情况** 化疗联合恩度组 ERCC1 阳性和阴性患者 RR 高于单纯化疗组( $P < 0.05$ ),化疗联合恩度组 ERCC1 阳性患者 RR 与阴性比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2、3。

**表 2 化疗联合恩度治疗的近期治疗疗效评价(ERCC1 阳性)**

组别	n	CR(n)	PR(n)	SD(n)	PD(n)	RR(%)
单纯化疗组	122	0	14	83	25	11.3
化疗联合恩度组	44	2	15	22	5	38.6



**图 1 两组的 TTP 情况**

**2.3 ERCC1 阳性 NSCLC 患者的不同治疗方法与 TTP 的关系** 在 ERCC1 表达阳性的患者中,单纯化疗组中位生存时间为 7.9 个月,中位 TTP 为 7 个月,1 年生存率为 37.9%;化疗联合恩度组中位生存时间为 10.2 个月,中位 TTP 为 8.2 个月,1 年生存率 45.4 %。两种治疗方法比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 1。

**表 3 化疗联合恩度治疗的近期治疗疗效评价(ERCC1 阴性)**

组别	病例数	CR(n)	PR(n)	SD(n)	PD(n)	RR(%)
单纯化疗组	86	1	17	58	10	20.9
化疗联合恩度组	49	3	20	22	4	46.9

**3 讨 论**

目前,在 NSCLC 患者的临床治疗中,以含铂双药联用的治疗方案作为化疗首选方案,早期取得了较为显著的疗效。然而,临床观察发现越来越多的患者在长期使用该方案时可出现耐药,导致患者在后期的化疗并不理想。研究表明,在 NSCLC 耐药的肿瘤组织中,常可检测到 ERCC1 的高表达,且 ERCC1 的表达与 NSCLC 患者的生存期显著相关<sup>[4-7]</sup>,提示 ERCC1 可能参与介导 NSCLC 患者对铂类等药物的耐药。本研究发现 ERCC1 在 NSCLC 患者中的阳性表达率达 55.1%,临床治疗结果显示 ERCC1 阳性患者的治疗有效率明显低于 ERCC1 阴性患者的治疗有效率,进一步证实 ERCC1 的高表达可降低铂类等抗肿瘤药物的疗效,从而导致患者对化疗的耐药<sup>[8]</sup>。

近年来,基于 ERCC1 表达的抗血管生成治疗逐步应用于临床。多项研究表明,抗血管生成药物恩度与化疗药联合能明显提高肺癌疗效<sup>[9-10]</sup>,提示化疗联合恩度治疗可有效改善患者的生存质量,但是该方案是否也能够有效改善 ERCC1 阳性 NSCLC 患者的疗效并不明确。本研究发现在所有接受治疗的 NSCLC 患者中,化疗联合恩度组的近期治疗效果显著高于单纯化疗组;特别是对于 ERCC1 阳性的 NSCLC 患者,化疗联合恩度治疗不仅能够有效改善其近期疗效,而且显著延长了患者的中位生存时间,提示化疗联合恩度的治疗方案可能会成为那些对单纯化疗耐药的 NSCLC 患者治疗的最佳选择。因此,针对 ERCC1 表达阳性且出现铂类耐药患者,可考虑化疗与抗血管生成药物恩度的联合治疗<sup>[11]</sup>。但是在临床实践中,如何确立恩度与化疗药物的最佳用药次序,选择何种含铂方案,仍需更多的临床试验。

**参考文献**

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Martin LP, Hamilton TC, Schilder RJ. Platinum resistance: The role of DNA repair pathways[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(5): 1291-1295.
- [3] Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy[J]. Science, 2005, 307(576): 58-62.
- [4] Leng XF, Chen MW, Xian L, et al. Combined analysis of mRNA expression of ERCC1, BAG-1, BRCA1, RRM1 and TUBB3 to predict prognosis in patients with non-small cell lung cancer who received adjuvant chemotherapy[J]. J Expe Clin Cancer Res, 2012, 31(1): 25.
- [5] Tiseo M, Bordi P, Bortesi B, et al. ERCC1/BRCA1 expression and gene polymorphisms as prognostic and predictive factors in advanced NSCLC treated with or without cisplatin[J]. Br J Cancer, 2013, 108(8): 1695-1703.
- [6] Vassalou H, Stathopoulos E, Fiolitaki (下转第 2508 页)

毒性药物的使用等。因此 AKI 的早期风险评估对于重症患者的诊治及预后均有重要的意义。

通过比较两组患者之间的血 NGAL 水平发现 AKI 组均明显高于非 AKI 组患者,但两组患者在 Scr 水平在  $T_0$  点之间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),仅在  $T_1$  点之间差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),这说明入 SICU 24 h 内,AKI 患者血 NGAL 水平的升高要比 Scr 升高要更早,对于 AKI 的早期诊断价值明显要优于 Scr,这也与早期研究结果相符<sup>[5-6]</sup>。

通过 ROC 分析发现,对于 SICU 内重症患者而言, $T_0$  点的血 NGAL、CysC 对于 AKI 的诊断价值要优于  $T_1$  点,且血 CysC 的诊断价值要优于血 NGAL,这也证明 Aydogdu 等<sup>[7]</sup>的研究结论。 $T_0$  时血 NGAL 在截断值为 65.95 ng/mL 时,AU-ROC 为 0.85,其诊断的敏感性为 81.8%,特异性为 76.2%;而  $T_0$  时的血 CysC 水平对于 AKI 的诊断价值更佳,在截断值为 1.49 mg/L 时,其 AUROC 相应为 0.90,其诊断的敏感性分别为 89.2%,特异性分别为 83.8%。作者对于血 NGAL 的研究结果与 Haase 等<sup>[8]</sup>的队列研究结果基本一致,要稍优于国内学者姜琦等<sup>[9]</sup>研究报道,血 NGAL 可以诊断重症患者入 SICU 后 48 h 内 AKI 的发生,其 AUROC 为 0.82(95%CI 0.68~0.93)。而对于血 CysC 的研究结果稍逊于 Ling 等<sup>[10]</sup>研究结果,但要优于 Nejat 等<sup>[11]</sup>的研究结果,基本与 Zhang 等<sup>[12]</sup>的荟萃分析的结果(0.8~2.04) mg/L 相吻合。考虑到本次研究与其他研究的对象有所不同(人口特征、基础疾病分布),且在样本量、AKI 的纳入标准、检测时间点、检测方法及采用的试剂种类等方面也存在差别,这些因素均可能会导致与其他研究结果的差异。

综上所述,对于 SICU 内重症综合外科术后的患者,入 SICU 时血 CysC 水平对于 AKI 的早期诊断价值要优于血 NGAL。但考虑到本次研究仅为小样本的单中心试验,未来还需要更多大型多中心、多样本的前瞻性研究来评估其诊断价值。

#### 参考文献

- [1] Martensson J, Martling CR, Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability[J]. *Br J Anaesth*, 2012, 109(6): 843-850.
- [2] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2007, 11(2): R31.
- [3] Christensson A, Ekberg J, Grubb A, et al. Serum cystatin

C is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurements of creatinine in renal transplantation[J]. *Nephron Physiol*, 2003, 94(2): p19-p27.

- [4] Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury[J]. *Clin J Am Soci Nephrol*, 2008, 3(3): 844-861.
- [5] Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(3): 1115-1122.
- [6] Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(3): 452-461.
- [7] Aydogdu M, Gursel G, Sancak B, et al. The use of plasma and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and Cystatin C in early diagnosis of septic acute kidney injury in critically ill patients [J]. *Dis Markers*, 2013, 34(4): 237-246.
- [8] Haase M, Bellomo R, Devarajan PA, et al. Accuracy of neutrophil Gelatinase-Associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Kidn Dis*, 2009, 54(6): 1012-1024.
- [9] 姜琦,朱波,姜利,等.血中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白对 ICU 中急性肾损伤的早期诊断价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2012, 11(11): 817-820.
- [10] Ling Q, Xu X, Li JJ, et al. Alternative definition of acute kidney injury following liver transplantation: Based on serum creatinine and cystatin C levels [J]. *Transplant Proc*, 2007, 39(10): 3257-3260.
- [11] Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit [J]. *Nephrol Dial Tran*, 2010, 25(10): 3283-3289.
- [12] Zhang ZH, Lu BL, Sheng XY, et al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis [J]. *Am J Kidn Dis*, 2011, 58(3): 356-365.

(收稿日期:2014-12-18 修回日期:2015-02-16)

(上接第 2505 页)

- GA, et al. Excision-repair-cross-complement-1 protein as a prognostic factor in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with platinum-based first-line chemotherapy [J]. *Lung Cancer*, 2013, 82(2): 324-329.
- [7] Tantraworasin A, Saeteng S, Lertprasertsuke N, et al. The prognostic value of ERCC1 and RRM1 gene expression in completely resected non-small cell lung cancer: tumor recurrence and overall survival [J]. *Cancer Manag Res*, 2013, 5: 327-336.
- [8] Podmaniczky E, Fábíán K, Pápay J, et al. Decreased ERCC1 expression after platinum-based neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2014, 30(2): 113-120.

- [9] Rong BX, Yang SY, Li W, et al. Systematic review and meta-analysis of Endostar (rh-endostatin) combined with chemotherapy versus chemotherapy alone for treating advanced non-small cell lung cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10(3): 170.
- [10] 刘文静,曾宪涛,刘晓晴,等.恩度联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效和安全性的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(11): 1268-1279.
- [11] 刘英平,彭大为.化疗联合重组人血管内皮抑制素治疗晚期非小细胞肺癌的临床评估 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(7): 1657-1658.

(收稿日期:2014-12-08 修回日期:2015-01-16)