

# 晚期结肠癌组织中 ERCC1 和 BRCA1 的表达与奥沙利铂方案化疗疗效及预后的关系

苏伟民

**【摘要】目的** 探讨晚期结肠癌组织中 ERCC1 和 BRCA1 的表达与奥沙利铂方案化疗疗效及预后的关系。

**方法** 选取晚期结肠癌患者 68 例,采用 mFOLFOX6 方案进行化疗 4 个周期以上。分别检测患者结肠癌组织中切除修复交叉互补基因 1(ERCC1)蛋白和乳腺癌易感基因 1(BRCA1)蛋白的表达。分析 ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白表达的相关性;分别对比 ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白表达阳性和阴性患者的化疗总有效率;对比 ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白表达阳性和阴性患者的 2 年生存率和中位生存期。**结果** ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白表达呈正相关( $r=0.208$ , $P<0.05$ );ERCC1 蛋白表达阴性患者化疗总有效率为 60.00%,显著高于 ERCC1 蛋白表达阳性患者的总有效率(32.14%), $P<0.05$ ;ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白均阴性患者化疗总有效率为 60.00%,显著高于 ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白均阳性患者的总有效率(29.41%), $P<0.05$ ;ERCC1 蛋白表达阴性患者的 2 年生存率显著高于 ERCC1 蛋白表达阳性的患者( $P<0.05$ );ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白均表达阴性患者的 2 年生存率显著高于 ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白均表达阳性的患者( $P<0.05$ )。**结论** 晚期结肠癌患者 ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白的表达可影响奥沙利铂方案化疗疗效,并可为临床评估患者的预后提供重要的参考依据。

**【关键词】** 晚期结肠癌; ERCC1; BRCA1; 奥沙利铂; 疗效; 预后

中图分类号: R735.3<sup>5</sup>; R730.53 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1671-332X.2016.08.005

结肠癌是发病率和死亡率均较高的消化系统恶性肿瘤,由于肿瘤早期无特异性的临床症状,多数患者在肿瘤的中晚期才获得确诊,治疗难度大,预后较差<sup>[1]</sup>。早期肿瘤可通过根治性切除术清除肿瘤病灶,甚至彻底治愈疾病。对于中晚期恶性肿瘤,化疗成为主要的治疗措施。FOLFOX 方案是结肠癌常用的化疗方案,而奥沙利铂是其中主要的组成药物。临床研究显示,切除修复交叉互补基因 1(ERCC1)和乳腺癌易感基因 1(BRCA1)可修复奥沙利铂所致的肿瘤细胞 DNA 损伤,从而导致肿瘤细胞对奥沙利铂的抗肿瘤作用耐药<sup>[2-3]</sup>。明确肿瘤细胞对铂类药物的耐药机制可为临床制定化疗方案提供依据,同时也有助于评估患者的预后。本研究探讨晚期结肠癌组织中 ERCC1 和 BRCA1 的表达与奥沙利铂方案化疗疗效及预后的关系,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取自 2012 年 1 月~2014 年 1 月期间我院收治的晚期结肠癌患者 68 例。其中男 42 例,女 26 例;年龄 31~80 岁,平均( $57.18 \pm 14.05$ )岁。所有患者均经活组织病理学检查获得确诊,其中 44 例为腺癌,15 例为粘液腺癌,7 例为印戒细胞癌,1 例为腺鳞癌,1 例为鳞癌。体力状态评分(PS 评分)0~2 分,平均 PS 评分为( $1.37 \pm 0.24$ )分。

### 1.2 纳入和排除标准

参照美国国家综合癌症网络(NCCN)发布的《NCCN 结肠癌临床诊疗指南》<sup>[4]</sup>进行诊断。所有患者均经过电子结肠镜检查,结合其临床症状、体征以及活组织病理检查,明确结肠癌的临床诊断,且均属于肿瘤 TNM 分期Ⅳ期。同时排除合并其他恶性肿瘤、急性心脑血管事件、严重肝肾功能衰竭等严重疾病影响患者预后评估的患者;排除已经接受其他化疗方案治疗的患者;排除未能完成本研究化疗方案治疗的患者;排除具有手术切除指征以及预期生存时间<3 个月的患者;排除临床资料不完整,影响本研究统计学分析的患者。

### 1.3 化疗方案

采用 mFOLFOX6 方案进行化疗。第 1 天采用注射用奥沙利铂(恒瑞医药股份有限公司生产,国药准字 H20040817)静脉滴注 2 h,使用剂量为 85 mg/m<sup>2</sup>;注射用亚叶酸钙(扬子江药业集团海瑞药业有限公司生产,国药准字 H20073593)静脉滴注 2 h,使用剂量为 400 mg/m<sup>2</sup>;注射用 5-氟尿嘧啶(海欣制药有限公司生产,国药准字 H20050511)静脉推注,然后再持续静脉滴注,剂量为 2 400 mg/m<sup>2</sup>,维持 46 h。14 d 后在重复上述方案。所有患者均接受 4 个周期以上的化疗,完成化疗后进行相关指标的观察。

### 1.4 ERCC1 蛋白、BRCA1 蛋白的检测

所有患者均留取肿瘤组织标本检测 ERCC1 蛋

白、BRCA1 蛋白的水平。先用 4% 的甲醛固定肿瘤组织标本,随后经脱水、石蜡包埋后,制成厚度为 4  $\mu\text{m}$  的石蜡组织切片。切片制作完成后,经脱蜡、水化和抗原修复后,在室温下以 3% 的过氧化氢溶液孵育后,以磷酸盐缓冲液冲洗。将鼠抗人 ERCC1 或者 BRCA1 单克隆抗体稀释 100 倍后,滴入标本中。然后在室温下培育,采用磷酸盐缓冲液冲洗,二氨基联苯胺显色以及苏木精对比染色。最后以梯度酒精脱水,二甲苯透明和中性树脂封片。完成后在显微镜下观察获得结果。阴性对照为磷酸盐缓冲液代替一抗。显微镜下观察到细胞核中有棕黄色着色的颗粒为阳性细胞。检测结果根据标本的染色强度以及阳性细胞所占的百分比进行评分。0 分:肿瘤细胞无着色,1 分:肿瘤细胞有淡黄色着色;2 分:肿瘤细胞有棕黄色着色;3 分:肿瘤细胞有深棕色着色。0 分:阳性细胞的构成比  $< 5\%$ ;1 分:阳性细胞的构成比  $\geq 5\%$  而  $< 25\%$ ;2 分:阳性细胞的构成比  $\geq 25\%$  而  $< 50\%$ ;3 分:阳性细胞的构成比  $\geq 50\%$  而  $< 75\%$ ;4 分:阳性细胞的构成比  $\geq 75\%$ 。两个评分结果的乘积为最终的评分结果,评分结果  $\geq 2$  判定为蛋白表达阳性,否则为阴性。

### 1.5 疗效评价标准

参照实体瘤疗效评价标准<sup>[5]</sup>,完全缓解(CR):经过治疗后,所有病灶被清除,且肿瘤标志物正常;部分缓解(PR):经过治疗后,病灶长径总和较治疗前缩小  $\geq 30\%$ ;疾病稳定(SD):经过治疗后,病灶长径总和较治疗前缩小  $< 30\%$  或增加  $< 20\%$ ,肿瘤标志物异常;疾病进展(PD):经过治疗后,病灶长径总和较治疗前增加  $\geq 20\%$  或出现新病灶。总有效率为 CR、PR 的构成比例之和。

### 1.6 观察指标

分析 ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白表达的相关性;分别对比 ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白表达阳性和阴性患者的化疗总有效率;对比 ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白表达阳性和阴性患者的 2 年生存率和

中位生存期。

### 1.7 统计学分析

采用统计学软件 SPSS 17.0 进行统计学处理。ERCC1 和 BRCA1 表达的相关性采用 Spearman 秩相关分析;采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行生存分析,组间差异采用 Logrank 法检验, $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 研究结果

### 2.1 ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白表达的相关性分析

ERCC1 蛋白表达阳性的有 28 例,阳性率为 22.76%;BRCA1 蛋白表达阳性的有 32 例,阳性率为 26.02%;ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白均阳性的有 17 例,阳性率为 13.82%。Spearman 秩相关分析结果显示,ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白表达呈正相关( $r = 0.208, P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 ERCC1 和 BRCA1 表达的相关性分析

指标	BRCA1 表达		合计	$r$ 值	$P$ 值
	阳性	阴性			
ERCC1 表达阳性	17	11	28		
ERCC1 表达阴性	15	25	40		
合计	32	36	68	0.208	0.041

### 2.2 ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白表达阳性和阴性患者总有效率的对比

ERCC1 蛋白表达阴性患者化疗总有效率为 60.00%,显著高于 ERCC1 蛋白表达阳性患者的总有效率(32.14%), $P < 0.05$ ;BRCA1 蛋白表达阴性患者化疗总有效率为 58.33%,高于 BRCA1 蛋白表达阳性患者的总有效率(37.50%),但差异没有统计学意义( $P > 0.05$ );ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白均阴性患者化疗总有效率为 60.00%,显著高于 ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白均阳性患者的总有效率(29.41%), $P < 0.05$ ,见表 2。

表 2 ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白表达阳性和阴性患者总有效率的对比

指标	n	CR	PR	SD	PD	总有效率/%
ERCC1 蛋白表达阳性	28	1(3.57)	8(28.57)	11(39.29)	8(28.57)	32.14
ERCC1 蛋白表达阴性	40	2(5.00)	22(55.00)	9(22.50)	7(17.50)	60.00
BRCA1 蛋白表达阳性	32	2(6.25)	10(31.25)	10(31.25)	10(31.25)	37.50
BRCA1 蛋白表达阴性	36	1(2.78)	20(55.56)	10(27.78)	5(13.89)	58.33
ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白均阳性	17	1(5.88)	4(23.53)	5(29.41)	7(41.18)	29.41
ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白均阴性	25	2(8.00)	13(52.00)	6(24.00)	4(16.00)	60.00

### 2.3 ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白表达阳性和阴性患者的生存分析

ERCC1 蛋白表达阳性的中位生存期为 13 个月(95% CI 为 10.518~15.506),2 年生存率为

20.3%, ERCC1 蛋白表达阴性患者的中位生存期为 19 个月(95% CI 为 12.529~25.458), 2 年生存率为 41.9%。ERCC1 蛋白表达阴性患者的 2 年生存率显著高于 ERCC1 蛋白表达阴性的患者( $P < 0.05$ ); BRCA1 蛋白表达阳性患者的中位生存期为 14 个月(95% CI 为 11.508~16.512), 2 年生存率为 28.1%, BRCA1 蛋白表达阴性患者的中位生存期为 18 个月(95% CI 为 12.754~23.235), 2 年生存率为 37.5%。ERCC1 蛋白表达阴性和阳性患者的 2 年生存率对比, 差异没有统计学意义( $P > 0.05$ ); ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白均表达阳性患者的中位生存期为 12 个月(95% CI 为 9.591~14.396), 2 年生存率为 16.9%, ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白均表达阴性患者的中位生存期为 19 个月(95% CI 为 9.732~28.268), 2 年生存率为 43.1%。ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白均表达阴性患者的 2 年生存率显著高于 ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白均表达阳性的患者( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

奥沙利铂是结肠癌化疗方案中的常用药物, 其抗肿瘤机制主要是通过与细胞 DNA 结合, 抑制 DNA 的生成而发生细胞毒性和抗肿瘤作用<sup>[6]</sup>。然而, 近年来的研究显示, 肿瘤细胞对铂类药物的抗肿瘤作用产生耐药现象, 其中 ERCC1 和 BRCA1 表达的情况与肿瘤细胞对铂类药物的耐药现象有关<sup>[7]</sup>。因此, 进一步研究 ERCC1 和 BRCA1 的表达与奥沙利铂方案化疗疗效和预后的关系对晚期结肠癌的临床治疗有重要的指导意义。

临床研究已经证实, 对于非小细胞肺癌、卵巢癌等患者, BRCA1 表达水平的下调可增加肿瘤细胞对铂类药物的敏感性, 进而提高化疗效果, 改善患者的预后<sup>[8~9]</sup>。但是关于结肠癌患者 ERCC1 和 BRCA1 的表达对化疗疗效和患者预后的影响, 目前的临床研究较少, 也尚未获得一致的结论。本研究的结果显示, 晚期结肠癌组织中 ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白的表达呈正相关关系, 且 ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白表达阴性患者的化疗疗效显著优于 ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白表达阳性的患者。这一结论提示了 ERCC1 和 BRCA1 的表达可影响奥沙利铂方案的化疗疗效。奥沙利铂可与细胞 DNA 结合成铂 DNA 加合物, 引起链内或链间交联而损伤 DNA, 进而引起肿瘤细胞的凋亡<sup>[10]</sup>。因此, DNA 损伤是奥沙利铂发挥抗肿瘤作用的核心。ERCC1、BRCA1 是机体核苷酸切除修复系统的关键基因。ERCC1 蛋白通过与 DNA 修复酶缺乏互补基因 F 结合, 可识别铂类

化合物并将其切除, 从而修复 DNA 损伤。因此 ERCC1 表达的上调可增强 DNA 损伤修复能力, 削弱奥沙利铂的抗肿瘤作用<sup>[11]</sup>。BRCA1 蛋白同样具有修复 DNA 双链断裂损伤的作用<sup>[12]</sup>。在本研究中, ERCC1 蛋白表达阳性患者的 2 年生存率显著低于 ERCC1 蛋白表达阴性的患者, 同时 ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白均表达阳性患者的 2 年生存率也显著低于 ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白均表达阴性的患者。这说明 ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白均表达阳性可影响患者的预后。田丹等<sup>[13]</sup>的研究也观察到, ERCC1 蛋白表达阴性的结肠癌患者无病生存时间更长, 使用奥沙利铂方案的化疗效果更好。

综上所述, 晚期结肠癌患者 ERCC1 蛋白和 BRCA1 蛋白的表达可影响奥沙利铂方案化疗疗效, 并可为临床评估患者的预后提供重要的参考依据。

### 参考文献

- [1] 丁璐, 王亚东, 王贵齐, 等. 城市居民大肠癌筛查知信行现状及参与意愿的影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(34): 4187~4191.
- [2] 谢聰, 尹如铁, 李玉玲, 等. 铂耐药和铂敏感上皮性卵巢癌中 ERCC1、survivin 蛋白的表达及临床应用价值[J]. 四川大学学报(医学版), 2011, 42(1): 86~89.
- [3] 赵丹, 张伟, 李晓光, 等. 三磷酸腺苷-肿瘤体外药敏试验联合耐药基因检测预测原发性卵巢癌的化疗敏感性[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(3): 193~198.
- [4] 郑树, 黄彦钦. NCCN 结肠癌临床诊疗指南解读[J]. 实用肿瘤杂志, 2007, 22(3): 206~207.
- [5] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准—RECIST[J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85~90, 111.
- [6] 邓颖. 奥沙利铂的药理作用及临床应用[J]. 吉林医学, 2011, 32(18): 3707.
- [7] 陈绍俊. DNA 修复基因在鼻咽癌的表达及铂类化疗耐药的研究现状[J]. 癌症进展, 2012, 10(5): 457~461.
- [8] 徐光辉, 李玉, 刘毅, 等. 结直肠癌组织乳腺癌易感基因 1 的表达及与铂类化学治疗疗效的关系[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(3): 184~186.
- [9] 朱明珍, 徐海燕, 蒋华. 晚期非小细胞肺癌 HIF-1α、ERCC1 基因多态性与铂类药物疗效的关系[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(3): 385~388.
- [10] 侯庆生, 赵红伟, 公维鹏, 等. 奥沙利铂诱导结肠癌 HCT116 细胞凋亡过程中 p53 凋亡刺激蛋白 2 的磷酸化对 p53 促凋亡功能的影响[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(6): 418~423.
- [11] 徐光辉, 李玉, 叶胜龙, 等. 结直肠癌组织中 ERCC1 和 BRCA1 的表达及其与铂类化疗疗效的相关性[J]. 复旦学报(医学版), 2011, 38(4): 315~318, 323.
- [12] 赵锡鹏, 张凤梅, 凤志慧, 等. 乳腺癌易感基因 1 在 DNA 损伤修复中作用的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(4): 606~611.
- [13] 田丹, 程越, 刘卓星, 等. ERCC1 表达对结肠癌患者术后辅助化疗疗效及预后的影响[J]. 广州医科大学学报, 2014, 42(6): 43~46.