

非小细胞肺癌化疗疗效预测基因 ERCC1 的研究进展

章国亮(综述), 洗 磊(审校)

基金项目: 广西科学研究与技术开发计划资助项目(编号:桂科攻 10124001A-44)

作者单位: 547000 广西,河池市中医医院外一科(覃国亮); 530021 南宁,广西医科大学第一附属医院心胸外科(洗 磊)

作者简介: 覃国亮(1967-),男,大学本科,医学学士,主治医师,研究方向:胸外科疾病的诊治。E-mail:6140827@qq.com

通讯作者: 洗 磊(1973-),男,医学博士,教授,研究方向:肺癌的基础与临床。E-mail:xianlei59@163.com

【摘要】 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是现今世界范围内最常见的恶性肿瘤之一。手术及化疗是其治疗的主要方法,研究和确定临床上 NSCLC 化疗敏感性预测的靶向分子和指标将有利于 NSCLC 患者的个体化治疗。该文就核苷酸切除修复交叉互补组 1(excision repair cross complementation group 1, ERCC1)基因作为 NSCLC 化疗疗效预测指标的研究现状作一综述。

【关键词】 非小细胞肺癌; ERCC1; 化疗

【中图分类号】 R 734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2013)05-0499-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.05.36

ERCC1: A new predictive genomic marker for chemotherapy of non-small cell lung cancer QIN Guo-liang, XIAN Lei. First Department of Surgery, Traditional Chinese Medicine Hospital of Hechi, Guangxi 547000, China

【Abstract】 Non-small cell lung cancer (NSCLC) is one of the most common malignant tumors worldwide. Surgery and chemotherapy are the main methods in therapy of NSCLC. The study and identification of predictive targeting molecules and markers of chemosensitivity of NSCLC will be beneficial to customized treatment of NSCLC patients. This article will review the research status about excision repair cross complementation group 1 (ERCC1) as a predictive marker for chemotherapy of NSCLC.

【Key words】 Non-small cell lung cancer (NSCLC); Excision repair cross complementation group 1 (ERCC1); Chemotherapy

肺癌是全球癌症的首要死因,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占 80%。铂类药物是目前临床治疗晚期 NSCLC 的常用药物,其作用机制在于对肿瘤细胞 DNA 造成损伤,损伤后的 DNA 如果能够及时修复则会对铂类药物耐药^[1]。核苷酸切除修复系统(nucleotide excision repair, NER)在铂类耐药中起非常重要的作用。研究发现,核苷酸切除修复交叉互补组 1(excision repair cross complementation group 1, ERCC1)基因能及时有效地切除受损的核苷酸^[2]。在 2002 年, Lord 等^[3]首次报道 ERCC1 mRNA 的表达水平与肺癌化疗(临床多应用以铂类为基础的化疗方案)耐药性相关,之后关于 ERCC1 表达与肺癌化疗疗效的临床性相关研究论文相继发表。ERCC1 位于染色体的 19q13.2-

q13.3 上^[4]。ERCC1 在 NER 途径中起到非常重要的内切作用,并且也参加了 DNA 双链交联和断裂的修复^[5]。ERCC1 是 NER 途径中一个限速基因,也是造成 DNA 序列改变的至少 5 种生物学途径之一,这些通路作用的消除也同样与癌症的发生有密切关系^[6],同时也是靶向治疗的机制基础^[7]。通过 NER 途径可以去除大量的 DNA 损伤,包括由烟草相关的加合物形成的致癌物暴露^[8]。铂类药物的细胞毒性机制其中就包括形成 DNA 加合物从而导致链内和链间的交联生成,如果不经过修复则会致使细胞凋亡。学者们对 ERCC1 在致癌物和铂类药物加合物的 NER 去除途径做了大量研究,尤其是 ERCC1 表达情况与 NSCLC 患者的生存方面。ERCC1 是一个预后性指标,在铂类为基础的治疗方面也可作为

一个影响患者生存及益处的预测指标,虽然在不同的研究中结果有一定差异。

1 ERCC1 与肺癌患者铂类药物化疗疗效和生存的关系

1.1 ERCC1 与辅助化疗之间的关系 ERCC1 的高表达在多种肿瘤类型中与较差的化疗反应性相关,其中包括 NSCLC、鳞状细胞癌和卵巢癌^[9-11]。一项临床研究通过免疫组化的方法显示,患有 NSCLC 的患者 ERCC1 表达阴性时,对于顺铂为基础的辅助化疗更容易获益(中位总生存期 56 个月),而 ERCC1 表达阳性的患者并不获益(中位总生存期 42 个月)^[12]。同样也有研究关于 ERCC1 mRNA 表达水平的研究证实^[13],ERCC1 阴性表达的患者有着更长的无进展生存期(PFS)($P = 0.001$)和总生存期(OS)($P = 0.001$),在术后接受铂类为基础化疗的 NSCLC 患者中,ERCC1 mRNA 表达阴性的更加受益于铂类药物的治疗($P = 0.001$)。另有研究表明 ERCC1 较高表达的现象存在于铂类耐药的肺癌 A549 细胞系中,并且 ERCC1 在 NSCLC 中的过表达可以抑制铂类药物的药效^[14]。另外一项 III 期临床试验研究证实 ERCC1 低表达组较高表达组的患者存在更低风险的肿瘤进展趋势^[15]。除上述 ERCC1 在肿瘤中阴性表达对铂类药物为基础的化疗更有益外,患者多数可获得更高的总存活率^[16,17]。即便如此,仍有一些研究报道 ERCC1 阳性表达的患者比阴性表达患者有较好的化疗反应和生存预后^[18,19]。许多已发表的关于 ERCC1 作用的研究样本量较小,结果也存在很多争议和矛盾,并且在试验学方法上,尤其是在 ERCC1 表达的一些判定标准上也有很大的不同。

1.2 ERCC1 与新辅助化疗之间的关系 新辅助化疗也称术前化疗或早期化疗。新辅助化疗的医学定义为恶性肿瘤在局部治疗(手术或放疗)之前给予的全身化疗。新辅助化疗的优势在于早期消灭和控制 NSCLC 亚临床微转移灶,预防肿瘤的远处转移,降低局部肿瘤负荷,使肿瘤降级从而增加手术切除率。NSCLC 新辅助化疗的方案多是以铂类药物为基础,研究证实新辅助化疗可明显提高早期 NSCLC 患者的生存率^[20]。在 II a-III a 期 66 ~ 75 岁的一组高龄 NSCLC 患者研究中显示,新辅助化疗后 ERCC1 阴性表达的患者中位生存期(53 个月)较 ERCC1 阳性的患者长(37 个月),而且新辅助化疗可诱导 NSCLC 表达 ERCC1^[21]。而另一项研究提示接受新辅助化疗的 NSCLC 患者,不管鳞癌或腺癌 ER-

CC1 的表达均出现下降,甚至由阳性表达转为阴性表达,这些结果在女性腺癌患者中更为常见^[22]。同样,在进展期 NSCLC 患者的研究中发现 ERCC1 是预测总生存时间的一个有意义的指标,即 ERCC1 mRNA 低表达的患者相比较高表达的患者有着更长的总生存时间,但在无瘤生存时间上并无统计学差异^[16];在接受了顺铂 + 丝裂霉素 + 长春花碱新辅助化疗方案的一组患者中,研究者发现 ERCC1 阳性组新辅助化疗客观缓解率(31.3%)低于 ERCC1 阴性组(58.8%),在新辅助化疗下可诱导 NSCLC 表达 ERCC1,并且得出结论 ERCC1 是影响患者预后的独立因素^[23]。而在 Kang 等^[24]的研究中,对于接受了铂类为基础的新辅助化疗并接受手术治疗的患者,ERCC1 高表达更有益于总生存时间。虽然 ERCC1 的出现为 NSCLC 患者新辅助化疗带来了个体化治疗的希望,但对于其最佳方案和适用患者类型的选择上仍存在许多问题。

2 ERCC1 在肺癌及肺癌旁组织中的表达

Pesta 等^[25]通过对 90 例 NSCLC 组织和相应癌旁组织比较,发现 ERCC1 在肺癌组织中的表达明显高于癌旁组织,且 ERCC1 mRNA 表达量也高于癌旁组织($P < 0.001$)。Ma 等^[26]也获得了同样的研究结果。Gao 等^[27]研究证明,NSCLC 肿瘤组织中 ERCC1 蛋白质阳性表达率也高达 64.7%。但 Leng 等^[13]研究得出 ERCC1 癌组织与癌旁组织表达阳性率并无统计学差异,而 Zhang 等^[28]却得出了相反结论,ERCC1 在 NSCLC 组织中的表达低于正常肺组织,表达阳性率分别为 44% 和 55%。另外,ERCC1 在 NSCLC 不同病理类型中腺癌高表达或鳞癌高表达的情况的相关研究也尚未达成统一共识^[29-31]。ERCC1 在肺癌组织和正常肺组织中的表达差异可能还需临床大样本量的进一步研究。

3 ERCC1 与肺癌转移

目前,关于 ERCC1 与肺癌转移的研究,结论尚不统一。有些研究表明 ERCC1 的表达情况与肺癌转移无关,但对 NSCLC 患者中无淋巴结转移和有淋巴结转移的比较发现,ERCC1 阳性表达在淋巴结转移组中明显高于无转移组,在 TMN 分期较晚的患者中 ERCC1 表达同样要高于分期较早的患者^[13,32]。在一项涉及 761 例非鳞癌 NSCLC 患者的研究中证实,肿瘤中 ERCC1 表达阴性的患者在接受了辅助化疗后能够增加脑转移的风险,而 ERCC1 表达阳性的患者与脑转移风险无关^[33]。

4 结语

综上所述, ERCC1 可以作为肺癌化疗疗效的重要临床预测和预后指标, 但 ERCC1 在肺癌的相关研究仍处于起步阶段, 例如 ERCC1 的表达水平与肺癌化疗的疗效高低和预后是否与临床肺癌的类型关系密切等诸多问题尚有待深入的研究和探讨。相信随着对包括 ERCC1 在内的诊断靶分子和靶蛋白研究的不断深入, 将为个体化制订 NSCLC 患者化疗方案及提高其化疗疗效提供新的基础和指向作用。

参考文献

- Kelland LR. Preclinical perspectives on platinum resistance [J]. *Drugs*, 2000, 59 (Suppl 4): 1-8.
- Li Q, Yu JJ, Mu C, et al. Association between the level of ERCC-1 expression and the repair of cisplatin-induced DNA damage in human ovarian cancer cells [J]. *Anticancer Res*, 2000, 20 (2A): 645-652.
- Lord RV, Brabender J, Gandara D, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8 (7): 2286-2291.
- Park CH, Bessho T, Matsunaga T, et al. Purification and characterization of the XPF-ERCC1 complex of human DNA repair excision nuclease [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270 (39): 22657-22660.
- Gregg SQ, Robinson AR, Niedernhofer LJ. Physiological consequences of defects in ERCC1-XPF DNA repair endonuclease [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2011, 10 (7): 781-791.
- Friedberg EC. DNA damage and repair [J]. *Nature*, 2003, 421 (6921): 436-440.
- Helleday T, Petermann E, Lundin C, et al. DNA repair pathways as targets for cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8 (3): 193-204.
- Phillips DH. Smoking-related DNA and protein adducts in human tissues [J]. *Carcinogenesis*, 2002, 23 (12): 1979-2004.
- Simon GR, 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.
- Wang L, Wei J, Qian X, et al. ERCC1 and BRCA1 mRNA expression levels in metastatic malignant effusions is associated with chemosensitivity to cisplatin and/or docetaxel [J]. *BMC Cancer*, 2008, 8: 97.
- Jun HJ, Ahn MJ, Kim HS, et al. ERCC1 expression as a predictive marker of squamous cell carcinoma of the head and neck treated with cisplatin-based concurrent chemoradiation [J]. *Br J Cancer*, 2008, 99 (1): 167-172.
- 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.
- 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 Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31 (1): 25.
- Li JJ, Ding Y, Li DD, et al. The overexpression of ERCC-1 is involved in the resistance of lung cancer cells to cetuximab combined with DDP [J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8 (20): 1914-1921.
- Cobo M, Isla D, Massuti B, et al. Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: a phase III trial in non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (19): 2747-2754.
- Li J, Li ZN, Yu LC, et al. Association of expression of MRP1, BCRP, LRP and ERCC1 with outcome of patients with locally advanced non-small cell lung cancer who received neoadjuvant chemotherapy [J]. *Lung Cancer*, 2010, 69 (1): 116-122.
- Wang X, Zhao J, Yang L, et al. Positive expression of ERCC1 predicts a poorer platinum-based treatment outcome in Chinese patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Med Oncol*, 2010, 27 (2): 484-490.
- Zheng Z, Chen T, Li X, et al. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356 (8): 800-808.
- Lee KH, Min HS, Han SW, et al. ERCC1 expression by immunohistochemistry and EGFR mutations in resected non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2008, 60 (3): 401-407.
- Rosell R, Felip E, Maestre J, et al. The role of chemotherapy in early non-small-cell lung cancer management [J]. *Lung Cancer*, 2001, 34 (Suppl 3): S63-S74.
- Li GF, Deng SJ, Weng WW, et al. ERCC1 expression and outcomes of neo-adjuvant chemotherapy in elderly patients with non-small cell lung cancer [J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2010, 30 (9): 2131-2133.
- Moldvay J, Pápay J, Puskás R, et al. Examination of ERCC1 expression in lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy [J]. *Magy Onkol*, 2011, 55 (2): 105-109.
- Zhou S, Zhou C, Xu Q, et al. Relationship between ERCC1 expression and efficacy of neoadjuvant chemotherapy in the patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2008, 11 (2): 251-255.
- Kang CH, Jang BG, Kim DW, et al. The prognostic significance of ERCC1, BRCA1, XRCC1, and betaIII-tubulin expression in patients with non-small cell lung cancer treated by platinum- and taxane-based neoadjuvant chemotherapy and surgical resection [J]. *Lung Cancer*, 2010, 68 (3): 478-483.
- Pesta M, Kulda V, Fiala O, et al. Prognostic significance of ERCC1, RRM1 and BRCA1 in surgically-treated patients with non-small cell lung cancer [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32 (11): 5003-5010.
- Ma W, Li W, Gao M, et al. Expression of ERCC1 mRNA and its impact on the prognosis of patients with non-small cell lung cancer [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2011, 33 (5): 371-374.
- Gao Z, Han B, Shen J, et al. ERCC1 protein as a guide for individualized therapy of late-stage advanced non-small cell lung cancer

[J]. *Exp Ther Med*, 2011, 2(5):811-815.

28 Zhang S, Li Q, Zhang Q, et al. Expression of ERCC1 and class III β -tubulin in resected non-small cell lung cancer and its correlation with platinum-based adjuvant chemotherapy[J]. *Int J Biol Markers*, 2010, 25(3):141-149.

29 Tseden-Ish M, Choi YD, Cho HJ, et al. Disease-free survival of patients after surgical resection of non-small cell lung carcinoma and correlation with excision repair cross-complementation group 1 expression and genotype[J]. *Respirology*, 2012, 17(1):127-133.

30 Rybárová S, Muri J, Hodorová J, et al. Importance of expression of DNA repair proteins in non-small-cell lung cancer[J]. *Klin Onkol*, 2012, 25(5):370-374.

31 Zhang GB, Chen J, Wang LR, et al. Expression of RRM1 and ERCC1 genes in tumor tissues and peripheral blood lymphocytes of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2012, 41(5):540-546.

32 Ota S, Ishii G, Goto K, et al. Immunohistochemical expression of BCRP and ERCC1 in biopsy specimen predicts survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin-based chemotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2009, 64(1):98-104.

33 Besse B, Massard C, Haddad V, et al. ERCC1 influence on the incidence of brain metastases in patients with non-squamous NSCLC treated with adjuvant cisplatin-based chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(3):575-581.

[收稿日期 2013-01-16][本文编辑 谭毅 韦所芬]

新进展综述

艾滋病病毒感染者和艾滋病患者综合关怀支持模式的研究进展

韦彩云, 董文逸(综述), 兰江(审校)

基金项目: 南宁市科学研究与技术开发计划项目(编号:201109047C)

作者单位: 530023 广西, 南宁市第四人民医院

作者简介: 韦彩云(1963-), 女, 大学本科, 主任护师, 研究方向: 传染病护理管理。E-mail: 13978874602@139.com

[摘要] 对艾滋病患者的关怀与支持已成为艾滋病防治的重要内容, 该文分析艾滋病关怀工作目前的开展状况和存在的问题, 并提出全社会、多学科综合关怀、支持的模式和建议。

[关键词] 艾滋病病毒/艾滋病; 支持与关怀

[中图分类号] R 512.91 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2013)05-0502-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.05.37

New progress of study on the model of comprehensive care for people living with HIV/AIDS WEI Cai-yun, DONG Wen-yi, LAN Jiang. *The Fourth People's Hospital of Nanning City, Guangxi 530023, China*

[Abstract] Care and support for AIDS patients have become important elements of AIDS prevention, this paper analyzes ongoing situation of HIV/AIDS care, puts forward existing problems and provides recommendations for future HIV/AIDS comprehensive care to improve multidisciplinary HIV/AIDS comprehensive care model.

[Key words] HIV/AIDS; Care and support

对艾滋病(AIDS)患者的关怀和支持,需考虑如何实现更大的社会参与。艾滋病关怀不能只是政府、医师和药物,尽管每一样都至关重要。广泛的、训练有素的、多学科照料是艾滋病病毒(HIV)感染者临床和心理需要。个人、社区、非政府组织、志愿者和家庭的多样性支持,对降低艾滋病的流行有重大价值。我国的艾滋病综合性防治起步于21世纪

初,经过多年的实践,艾滋病的关怀也取得了长足进步,艾滋病的发病率呈现降低的趋势,创造支持性环境已成为控制艾滋病传播的一个有效措施。关怀和支持对于提高HIV感染者和患者的生存和生活质量至关重要,同时,对于保持社会稳定和减少社会对艾滋病患者的歧视也有良好的效果。本文就艾滋病关怀与支持模式的现状进行综述,为今后开展相关