

ERCC1、TYMS 和 TUBB3 mRNA 表达对 HER-2 阴性晚期胃癌化疗疗效的影响

易善永¹, 赵玲¹, 郑琪², 冯沛贝¹, 孙海凤²

1. 郑州大学附属郑州中心医院肿瘤科, 河南 郑州 450007;

2. 陕西省肿瘤医院肿瘤内科, 陕西 西安 710061

摘要: **目的** 探讨切除修复交叉互补基因 1 (ERCC1)、胸苷酸合酶 (TYMS) 和 β -微管蛋白 III (TUBB3) 多基因联合检测对人类表皮生长因子受体-2 (HER-2) 阴性晚期胃癌个体化化疗疗效及预后的影响。**方法** 将 96 例 HER-2 阴性晚期胃癌患者随机分为两组, 各 48 例。对照组采用 DCX (多西紫杉醇 75 mg/m² d₁; 顺铂 75 mg/m² d₁; 卡培他滨 1 000 mg/m², 2 次/d, d₁₋₁₄) 方案; 试验组进行 ERCC1、TYMS 和 TUBB3 的 mRNA 表达水平的检测, 并根据结果针对性地选择 DCX 方案、DX 方案和 FOLFOX4 方案。观察两组患者的生活质量、副反应、化疗有效率、疾病进展时间 (TTP) 和总生存时间 (OS)。**结果** 对照组生活质量改善率、TTP 和 OS 均低于试验组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 两组骨髓抑制率、肝肾损害率无统计学差异 ($P > 0.05$)。在化疗缓解率 (48.3% vs 10.5%, $P < 0.05$)、中位 TTP (8.5 个月 vs 4.6 个月) 和中位 OS (15.4 个月 vs 8.8 个月) 方面, 试验组 TUBB3、TYMS、ERCC1 中有 0 或 1 个基因高表达的患者均优于有 2 或 3 个基因高表达患者 (P 均 < 0.01)。**结论** 依据 ERCC1、TYMS 和 TUBB3 基因联合检测指导 HER-2 阴性晚期胃癌患者化疗方案的选择, 可提高疗效、改善患者生活质量、延长生存期。三者检测在 HER-2 阴性晚期胃癌个体化治疗中的预测价值, 尚待大样本、细分的随机对照临床研究进一步证实。

关键词: 胃癌; 人类表皮生长因子受体-2; 切除修复交叉互补基因 1; 胸苷酸合酶; β -微管蛋白 III; 个体化; 化学治疗

中图分类号: R 735.2 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2018)01-0070-04

Influences of ERCC1, TYMS, TUBB3 mRNA expressions on chemotherapeutic efficacy in patients with HER2- negative advanced gastric cancer

YI Shan-yong*, ZHAO Ling, ZHENG Qi, FENG Pei-bei, SUN Hai-feng

* Department of Oncology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450007, China

Abstract: Objective To investigate the impacts of excision repair cross complementation group 1 (ERCC1), thymidylate synthase (TYMS), β -tubulin-III (TUBB3) mRNA expressions on individualized chemotherapy and prognosis of patients with human epidermal growth factor receptor (HER)-2 negative advanced gastric cancer. **Methods** A total of 96 Her2-negative gastric cancer patients were randomly divided into control group and test group ($n = 48$, each). DCX regimen (docetaxel 75 mg/m² d₁; cisplatin 75 mg/m² d₁; capecitabine 1 000 mg/m², 2/d, d₁₋₁₄) was performed in control group. In test group, the targeted selection of DCX, DX and FOLFOX4 regimens were determined based on the detection results of ERCC1, TYMS, TUBB3 mRNA expressions. The quality of life, side effects, chemotherapy efficiency, time to progression (TTP) and overall survival (OS) were observed between two groups. **Results** The improvement rate of quality of life, TTP and OS in control group were significantly lower than those in test group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). There were no significant differences in the incidence of myelosuppression, liver and kidney damage between two groups (all $P > 0.05$). In test group, the remission rate of chemotherapy (48.3% vs 10.5%, $P < 0.05$), median TTP (8.5 months vs 4.6 months) and OS (15.4 months vs 8.8 months) in patients with 0 or 1 gene high expressions of TUBB3, TYMS and ERCC1 were superior to the patients with 2 or 3 gene high expressions (all $P < 0.01$). **Conclusions** According to the combined detection of ERCC1, TYMS and TUBB3 gene, the choice of chemotherapy regimens in treatment for HER-2 negative advanced gastric cancer can improve the effect of chemotherapy, improve the quality of life and prolong the survival time of patients. The

predictive value of ERCC1, TYMS and TUBB3 gene detection in individualized treatment of HER-2 negative advanced gastric cancer remains to be further confirmed by a randomized controlled clinical study of large sample and subdivision.

Key words: Gastric cancer; Human epidermal growth factor receptor-2; Excision repair cross complementation group 1; Thymidylate synthase; β -tubulin-III; Individualized; Chemotherapy

迄今为止,晚期胃癌尚无统一的治疗方案。随着对胃癌基因组学研究的深入,发现人类表皮生长因子受体(HER)-2 阳性晚期胃癌可以从曲妥珠单抗治疗中获益,而 HER-2 阴性晚期胃癌的治疗主要采用 DCX 或 DX 方案化疗,但有效率仅 25% ~ 30%^[1-3]。究其原因,可能由于相关基因异常表达导致胃癌细胞产生耐药。本研究通过对 96 例 HER-2 阴性晚期胃癌患者切除修复交叉互补基因 1(ERCC1)、胸苷酸合酶(TYMS)和 β -微管蛋白 III(TUBB3) 基因 mRNA 的表达水平进行检测,探讨 ERCC1、TYMS 和 TUBB3 表达对 HER-2 阴性晚期胃癌化疗疗效及生存时间的影响。

表 1 两组病例一般临床资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	ECOG 评分(例)		病理类型(例)		
		男	女		0-1 分	2 分	高分化	中分化	低分化
对照组	48	29	19	50.3 \pm 19.4	23	25	11	14	23
试验组	48	31	17	49.8 \pm 21.6	26	22	9	17	22
P 值		0.561		0.473	0.602		0.358		

1.2 ERCC1、TYMS 和 TUBB3 基因的检测 对 96 例 HER-2 阴性晚期胃癌患者胃癌组织中 ERCC1、TYMS 和 TUBB3 的 mRNA 表达水平使用 DNA-液相芯片技术检测。具体步骤如下:取 HER-2 阴性晚期胃癌患者组织标本,将组织标本加入裂解液进行裂解使其释放 RNA,获取相关的 RNA,进而放大 RNA 信号,使用 Luminex 检测获取 ERCC1、TYMS 和 TUBB3 mRNA 的表达结果,并以相关目标 mRNA 相对表达量的中位数作为界值分为低表达组和高表达组。

1.3 治疗及随访 对照组采用 DCX(多西紫杉醇 75 mg/m² 静脉滴注, d₁; 顺铂 75 mg/m² 静脉滴注, d₁; 卡培他滨 1 000 mg/m² 口服, 2 次/d, d₁₋₁₄, 每 3 周为 1 周期) 方案。试验组根据相关基因检测结果选用不同化疗方案,其中 DCX 方案 25 例(TYMS 高表达、2~3 个基因高表达或均低表达)、DX(多西紫杉醇 + 卡培他滨) 方案 11 例(仅 ERCC1 高表达、部分含 ERCC1 的两种基因高表达)、FOLFOX4(奥沙利铂 + 5-FU) 方案 12 例(仅 TUBB3 高表达)。两组均行 4~6 周期化疗。采用实体瘤客观疗效评定标准(RECIST1.1) 对患者进行疗效评价,包括疾病稳定(SD)、部分缓解(PR)、完全缓解(CR)和疾病进展(PD),以 CR + PR 计算临床缓解率。生存指标采用疾病进展时间(TTP)和总生存期(OS)。生活质量评

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2015 年 7 月我院收治的 HER-2 阴性晚期胃癌患者共 96 例,其中男 60 例,女 36 例;年龄 36~78 岁。随机分为对照组和试验组,各 48 例。两组年龄、性别、ECOG 评分及临床病理学类型比较差异无统计学意义(P 均 $>$ 0.05)。见表 1。纳入标准:(1)经组织病理学证实的 HER-2 阴性晚期胃癌;(2)至少具有 1 个双径可测量的病灶;(3)患者生活质量卡氏评分(KPS) \geq 60 分,即能耐受常规化疗;(4)预计生存时间 \geq 3 个月。

价参照 KPS 评分,治疗前后分别对患者进行两次 KPS 评分,如治疗后 KPS 评分较治疗前增加 $>$ 10 分则为改善,减少 $>$ 10 分则为下降,增加或减少的分值 $<$ 10 分则为稳定。化疗结束后通过到医院复查或微信、电话等不同方式进行随访至死亡或随访 2 年。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。符合正态性的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用成组 t 检验;偏态资料用中位数表示,采用非参数秩和检验;计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组三种基因表达情况 两组 ERCC1、TYMS 和 TUBB3 mRNA 呈单一、两种及三种高表达的分布情况见表 2,秩和检验结果显示组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 试验组不同基因表达与化疗缓解率 试验组中,ERCC1 和 TUBB3 mRNA 高表达者的化疗缓解率低于低表达者($P = 0.046, P = 0.023$)。TYMS mRNA 低表达组较高表达组缓解率有所增高,但差异无统计学意义($P = 0.738$)。对 ERCC1、TYMS 和 TUBB3 三个基因表达水平综合分析结果表明,只有 0 或 1 个基因高表达者有 48.3% 的临床缓解率,而有 2 或 3 个

表 2 两组三种基因高表达结果 (n=48, 例)

组别	单一基因高表达			两种基因高表达			三种基因均高表达	三种基因均低表达
	单一 ERCC1	单一 TUBB3	单一 TYMS	ERCC1 + TUBB3	ERCC1 + TYMS	TUBB3 + TYMS		
试验组	8	12	9	3	5	6	2	3
对照组	9	11	10	4	3	4	3	4

基因高表达者仅有 10.5% 的临床缓解率,前者明显高于后者 ($P = 0.019$)。见表 3。另外, TUBB3、TYMS、ERCC1 中有 0 或 1 个基因高表达者的中位 TTP 为 8.5 个月、中位 OS 是 15.4 个月,而有 2 或 3 个基因高表达者的中位 TTP 是 4.6 个月、中位 OS 为 8.8 个月,前者明显长于后者,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01)。

2.3 两组患者化疗后生活质量、疗效和副反应 在生活质量改善率方面,试验组有 70.8% 改善,明显高于对照组 45.8% ($P < 0.05$)。试验组有 3 例 III 度以上骨髓抑制,1 例 III 度以上肝肾功能损害;对照组则有 7 例 III 度以上骨髓抑制,5 例 III 度以上肝肾功能损害;均经停药或支持治疗后好转。两组骨髓抑制率和

肝肾功能损害率相近 (P 均 > 0.05)。试验组的 TTP、OS 均长于对照组 (P 均 < 0.01)。见表 4。

表 3 试验组三个基因不同表达水平者化疗缓解率的比较

项目	例数	CR + PR (%)	SD + PD (%)	P 值
ERCC1				
高表达	18	11.1	88.9	0.046
低表达	30	43.3	56.7	
TUBB3				
高表达	23	13.0	87.0	0.023
低表达	25	48.0	52.0	
TYMS				
高表达	22	22.7	77.3	0.738
低表达	26	26.9	73.1	
高表达的基因数				
0 个或 1 个	29	48.3	51.7	0.019
2 个或 3 个	19	10.5	89.5	

表 4 两组化疗后生活质量、疗效和副反应

组别	例数	生活质量改善[例(%)]	骨髓抑制[例(%)]	肝肾损害[例(%)]	TTP(个月, $\bar{x} \pm s$)	OS(个月, $\bar{x} \pm s$)
试验组	48	34(70.8)	3(6.2)	1(2.1)	10.6 \pm 0.7	14.1 \pm 1.2
对照组	48	22(45.8)	7(14.6)	5(10.1)	6.8 \pm 0.3	10.5 \pm 0.9
χ^2 值		6.173	1.791	1.602	34.569	16.628
P 值		0.013	0.181	0.0206	0.000	0.000

3 讨论

目前晚期胃癌的治疗十分困难,尚缺乏“金标准”的化疗方案。制定治疗效果最优、毒副作用最小、最适合患者的个体化化疗方案,显得十分重要。近年来随着肿瘤分子生物学和药物基因组学的飞速发展,人们对胃癌异质性和多成因有了更深入的认识,精准的个体化治疗已成为胃癌治疗的发展方向。有研究证实,在 HER-2 阳性的晚期胃癌患者中曲妥珠单抗联合化疗的疗效优于单纯化疗,但是胃癌患者 HER-2 基因扩增或过表达的比例并不高,约为 7% ~ 34%^[2-5]。对 HER-2 阴性的晚期胃癌还缺乏合适的个体化化疗方案,怎样才能提高化疗效果、降低化疗药毒副作用即精准的个体化治疗,是临床急需解决的难题。在化疗前进行基因 ERCC1、TYMS 和 TUBB3 表达水平的检测,根据患者个体的基因型和基因表型状况制定精准个体化治疗方案,将会提高胃癌患者化疗的有效率,延长其生存期,并从基因水平为胃癌的个体化治疗提供理论参考。

ERCC1 是 DNA 剪切修复过程中的重要成员,它可以让 DNA 损伤得到快速修复,其表达水平直接影响 DNA 修复过程。ERCC1 的表达水平与铂类药物

的化疗效果呈负相关。ERCC1 的表达水平越高,其对铂类化疗药物的敏感性反而越低^[5-8]。在使用铂类化疗药物前进行 ERCC1 表达水平检测,有利于更精准选用化疗药物,提高化疗效果及患者的生存期。TYMS 是催化嘧啶核苷酸合成的重要限速酶,也是氟尿嘧啶类抗癌药发挥作用的重要靶酶。研究表明, TYMS 的表达水平可能与氟尿嘧啶类药物化疗疗效相关^[6-9]。TYMS 基因表达水平越低,患者接受 5-FU 类抗癌药的耐药性也越低;患者化疗效果也会越好,生存期也会更长。TUBB3 是一种可使微管不稳定的 β 微管蛋白同型蛋白,它也是抗微管药物(如多西紫杉醇、长春新碱等)的主要作用靶点。许多临床前研究均发现, TUBB3 的异常表达与抗微管类化疗药物耐药密切相关^[7-9]。TUBB3 高表达可使药物对细胞内微管蛋白的特异性降低,从而产生耐药。TUBB3 表达水平低的患者使用抗微管类化疗药物的效果将会更好,中位 OS 也会更长。

本研究对 HER-2 阴性晚期胃癌对照组统一用一个方案化疗,对试验组根据 ERCC1、TYMS 和 TUBB3 基因表达检测结果分别采用个体化方案化疗,结果显示,试验组患者的生活质量改善率、TTP 和 OS 均高于

li with combined optical mechanical cystolithotripsy and transurethral prostatectomy: is it safe and effective[J]. BJU Int, 1999, 84(1): 32-36.

- [4] 周向文, 黄冬梅. 泌尿系结石的治疗进展[J]. 包头医学院学报, 2011, 10(1): 3546-3547.
- [5] 杨广修, 武进峰. 肾结石微创治疗三种技术的评价[J]. 中国现代医药杂志, 2013, 15(9): 112-114.
- [6] 《泌尿外科杂志(电子版)》编辑部. 泌尿系结石诊治指南解读(一)[J]. 泌尿外科杂志(电子版), 2010, 2(4): 56-57.
- [7] 叶章群, 刘浩然. 泌尿系结石的诊断治疗进展[J]. 临床外科杂志, 2017, 25(2): 85-88.
- [8] 赵萍, 陈来翠, 孔翎, 等. 泌尿系结石患者的发病时间分布及性别差异调查分析[J]. 安徽医学, 2011, 32(12): 2044-2045.
- [9] 张应爱, 王顺兰, 罗思琴, 等. 海南地区 557 例泌尿系结石成分分析[J]. 海南医学, 2017, 28(3): 417-420.
- [10] 储修峰, 吴志明. 肝胆管结石综合治疗中碎石术的应用进展[J]. 肝胆胰外科杂志, 2010, 22(3): 260-262.
- [11] 黄华松. 耻骨上小切口膀胱切开取石与经尿道钬激光碎石取石治疗大膀胱结石的疗效比较[J]. 国际泌尿系统杂志, 2016, 36

(4): 554-557.

- [12] 杨奕, 周慧芳, 万小泉. 体外冲击波碎石术后少见并发症临床分析[J]. 山东医药, 2017, 57(2): 82-84.
- [13] 李楠, 乔西民, 徐晓峰, 等. 低压 CO₂ 气膀胱下膀胱结石碎石钳碎石术的可行性[J]. 现代泌尿外科杂志, 2016, 21(11): 867.
- [14] 徐向军, 张海涛, 刘兆飞, 等. 两种探针超声碎石治疗老年上尿路结石患者的临床观察[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(9): 1491.
- [15] 郑云, 祖雄兵, 贺书云, 等. 经皮肾镜下超声气压弹道碎石清石系统与钬激光处理复杂性肾结石的对比研究[J]. 中国内镜杂志, 2016, 22(1): 24-27.
- [16] 牛凌卫. 电切镜联合输尿管镜下气压弹道碎石术治疗膀胱结石疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(16): 3804-3806.
- [17] 张文涛, 何文强, 王梅叶, 等. 经尿道肾镜下气压弹道联合超声碎石清石术治疗膀胱结石[J]. 中国微创外科杂志, 2009, 9(2): 111-112.
- [18] 谷明利, 诸禹平. 腔镜治疗上尿路结石术后全身炎症反应综合征的危险因素分析[J]. 中国内镜杂志, 2015, 21(9): 952-955.

收稿日期: 2017-06-06 修回日期: 2017-07-09 编辑: 王国品

(上接第 72 页)

对照组; 在化疗缓解率、中位 TTP 和 OS 方面, 试验组 TUBB3、TYMS、ERCC1 中有 0 或 1 个基因高表达的患者均优于有 2 或 3 个基因高表达患者。提示依据三者联合检测指导 HER-2 阴性晚期胃癌患者化疗方案的选择, 可在改善患者生活质量、提高其 TTP 和 OS 方面获益。本研究结果还显示, ERCC1 及 TUBB3 低表达者的化疗缓解率分别高于 ERCC1 及 TUBB3 高表达者, 提示 ERCC1 及 TUBB3 二者表达水平与化疗疗效有负相关关系。但本研究样本量有限, 且未对三种基因表达不同者进行含铂、含氟尿嘧啶、含抗微管药物化疗方案治疗的分别比较, 尚不足以体现三种基因在晚期胃癌个体化精准治疗中的预测价值, 有待大样本、细分的、随机对照临床研究进一步证实。

综上所述, 根据 HER-2 阴性晚期胃癌患者胃癌组织 ERCC1、TYMS 和 TUBB3 mRNA 表达水平的检测, 筛选适合患者个体的药物, 进而指导实施最佳的个体化化疗方案, 可提高疗效、提高患者生活质量和延长生存期。

参考文献

- [1] Kim KC, Koh YW, Chang HM, et al. Evaluation of HER2 protein expression in gastric carcinomas: comparative analysis of 1,414 cases of whole-tissue sections and 595 cases of tissue microarrays[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(10): 2833-2840.
- [2] Vakiani E. HER2 testing in gastric and gastroesophageal adenocarci-

nomas[J]. Adv Anat Pathol, 2015, 22(3): 194-201.

- [3] He XX, Ding L, Lin Y, et al. Protein expression of HER2, 3, 4 in gastric cancer: correlation with clinical features and survival[J]. J Clin Pathol, 2015, 68(5): 374-380.
- [4] Bilici A, Selcukbiricik F, Demir N, et al. Modified docetaxel and cisplatin in combination with capecitabine (DCX) as a first-line treatment in HER2-negative advanced gastric cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(20): 8661-8666.
- [5] De Dosso S, Zanellato E, Nucifora M, et al. ERCC1 predicts outcome in patients with gastric cancer treated with adjuvant cisplatin-based chemotherapy[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 72(1): 159-165.
- [6] Hu HB, Kuang L, Zeng XM, et al. Predictive value of thymidylate synthase expression in gastric cancer: a systematic review with meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(1): 261-267.
- [7] Yun J, Kim KM, Kim ST, et al. Predictive value of the ERCC1 expression for treatment response and survival in advanced gastric cancer patients receiving cisplatin-based first-line chemotherapy[J]. Cancer Res Treat, 2010, 42(2): 101-106.
- [8] Mariani M, Shahabi S, Sieber S, et al. Class III β -tubulin (TUBB3): more than a biomarker in solid tumors[J]. Curr Mol Med, 2011, 11(9): 726-731.
- [9] Cao Y, Zhang G, Wang P, et al. Clinical significance of UGT1A1 polymorphism and expression of ERCC1, BRCA1, TYMS, RRM1, TUBB3, STMN1 and TOP2A in gastric cancer[J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1): 2.

收稿日期: 2017-05-26 修回日期: 2017-06-27 编辑: 王国品