

胸苷酸合成酶与结直肠癌患者 FOLFOX 方案化疗预后的相关性分析

常 伟*,周建华,张明雷,孟凡华,刘素凤,冯文娜

(新乡医学院附属人民医院,新乡市第一人民医院肿瘤科,河南 新乡 453000)

摘要: **目的** 探讨生物标志物胸苷酸合成酶(TS)基因表达与 FOLFOX 方案化疗后结直肠癌患者短中期预后的关系。**方法** 纳入本院收治的 116 例结直肠癌患者,使用改良 FOLFOX6(mFOLFOX6)或改良 FOLFOX7(mFOLFOX7)方案治疗 12 疗程后随访 1~3 年,比较 TS 的阳性、阴性表达患者的疗效、安全性和 3 年总生存率。**结果** TS+和 TS-患者的疗效分布间差异有显著性($\chi^2 = 10.510, P = 0.015$);TS+和 TS-患者的恶心呕吐($\chi^2 = 18.644, P < 0.001$)、腹泻($\chi^2 = 16.518, P < 0.001$)和口腔黏膜炎($\chi^2 = 23.344, P < 0.001$)发生的严重程度分布差异有统计学意义;TS+患者的 3 年总生存率为 38.3%,而 TS-为 31.4%(Log rank $\chi^2 = 6.417, P = 0.011, HR = 1.784, 95\% CI: 1.084 \sim 2.936$)。**结论** TS 基因表达情况对结直肠癌患者接受 FOLFOX 方案化疗的疗效和安全性具有一定预测作用,其中 TS 还可预测患者中期生存情况。

关键词: 胸苷酸合成酶; 结直肠癌; 5-氟尿嘧啶

中图分类号:R735.3 **文献标识码:**A

Association between thymidylate synthase and short and medium term prognosis of FOLFOX chemotherapy in colorectal cancer

CHANG Wei,ZHOU Jianhua,ZHANG Minglei,et al

(Department of Oncology,Xinxiang First People Hospital,the Affiliated People Hospital of Xinxiang Medical University,Xinxiang 453000,Henan,China)

Abstract: **Objective** To investigate the association between the gene expression of thymidylate synthase (TS) and short mid-term prognosis of FOLFOX chemotherapy in colorectal cancer. **Methods** 116 patients with colorectal cancer treated during May 2013 to April 2015 in our hospital were included.A modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) or FOLFOX7 (mFOLFOX7) program was used for 12 cycles, followed up for 1~3 years, then curative effect, safety, and 3-year overall survival rate of TS positive, negative expression of patients were compared. **Results** The distribution of efficacy for patients with TS+ and TS- had significant difference ($\chi^2 = 10.510, P = 0.015$); the severity of nausea and vomiting ($\chi^2 = 18.644, P < 0.001$), diarrhea ($\chi^2 = 16.518, P < 0.001$) and oral mucositis ($\chi^2 = 23.344, P < 0.001$) in TS+ and TS- patients had significant difference; 3-year overall survival rate in patients with TS+ and TS- were 38.3% and 31.4%, respectively, the difference between the two groups was significant (Log rank $\chi^2 = 6.417, P = 0.011, HR = 1.784, 95\% CI: 1.084 \sim 2.936$). **Conclusion** Gene expression of TS had some predictive values in the efficacy and safety in patients with colorectal cancer received FOLFOX chemotherapy, in which TS could predict patient's medium term survival.

Key words: thymidylate synthase (TS); colorectal cancer; 5-fluorouracil

我国结直肠癌(colorectal carcinoma)的发病率约为万分之三^[1],对于临床分期低于 III 期的患者,

其治疗方式以手术切除为主,并可辅以放化疗或免疫治疗等,而对于 IV 期患者则行以放化疗为主的保守治疗^[2]。晚期化疗方案中应用最广泛的是以 5-Fu 为基础的 FOLFOX 系列方案^[3]。与靶向药物不同,该类药物通过细胞毒作用杀伤肿瘤细胞,其疗效

主要受药物在体内代谢的相关基因和蛋白的影响^[4]。胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS)一直被认为是与 5-Fu 疗效相关的生物标志物^[5],然而他们对于以 5-Fu 为主的 FOLFOX 方案在结肠癌中的疗效是否也具有预测价值尚无明确结论。本文旨在探讨这些肿瘤生物标志物与 FOLFOX 方案化疗的结直肠癌患者的短中期预后的关系,以进一步明确它们的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入 2013 年 5 月~2015 年 4 月本院肿瘤科和普外科收治的结直肠癌患者。纳入标准:①结直肠原发恶性肿瘤,有明确的病理学诊断, AJCC^[6]临床分期为 IV 期;②在本院顺利完成至少 4 周期的 5-Fu 为基础的改良 FOLFOX6(mFOLFOX6)和改良 FOLFOX7(mFOLFOX7)方案初始化疗;③未接受其它方式治疗,包括手术、放疗、介入术和靶向治疗等;④患者及家属知情同意。排除标准:①病理诊断不明确;②合并严重其它重要器官功能障碍;③患者或家属不同意加入试验。根据以上原则共计纳入 116 例结直肠癌患者,平均年龄 57.35 ± 7.65 岁,其中男性 86 例、女性 30 例,直肠和结肠部位肿瘤分别有 61 和 55 例;病理分型腺癌 89 例、黏液癌 17 例、未分化癌 4 例、其它类型 6 例;分化程度高、中、低(未)分化分别有 48、45 和 23 例;共计 69 例患者采用 mFOLFOX6 方案,47 例采用 mFOLFOX7 方案化疗。

1.2 治疗方法 根据患者病情、NCCN 指南^[7],并结合患者及家属的意愿选用治疗方案。化疗方案:①mFOLFOX6:奥沙利铂 85 mg/m^2 第 1 天静脉滴注 2 h + 亚叶酸钙 400 mg/m^2 第 1 天静脉滴注 2 h + 5-FU 400 mg/m^2 静脉推注,然后 $1200 \text{ mg/m}^2 \times 2$ 持续静滴(总量 2400 mg/m^2 ,持续静滴 46~48 h),每 2 周重复,共 12 个疗程;②mFOLFOX7:奥沙利铂 100 mg/m^2 第 1 天静脉滴注 3 h + 亚叶酸钙 400 mg/m^2 ,第 1 天静脉滴注 2 h + 氟尿嘧啶 2400 mg/m^2 静脉持续滴注 46 h,14 天为 1 周期,12 个周期。除化疗外,所有患者均同时给予对症支持治疗,若患者出现疾病进展则按 NCCN 指南行二线方案化疗或姑息治疗。

1.3 疗效和不良反应评价 疗效评定采用肿瘤客观疗效判定标准(WHO)^[8]分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)4 级。①完

全缓解(CR):所见肿瘤病变完全消失,并至少维持 4 周以上;②部分缓解(PR):肿瘤病灶的最大径及最大垂直径的乘积减少 50%以上,并维持 4 周以上,无新的病变出现;③稳定(SD):肿瘤病灶的两径乘积缩小 50%以下或增大 25%以内,无新的病变出现,并至少维持 4 周以上,判定 SD,必须无新病灶出现;④恶化(PD):肿瘤病灶的两径乘积增大 25%以上或出现新病灶;新出现胸腹水,且细胞呈阳性,亦判定为 PD,新出现病理性骨折或骨折压缩,不一定是 PD。毒性反应按照 WHO 抗癌药物毒副反应分级标准^[8]评价,分为 0~IV 度。

1.4 TS 基因表达检测 化疗前对所有患者采静脉血,送检验科采用 DNA-液相芯片法检测 TS 基因 mRNA 表达水平。待检测物 TS mRNA 在液相反应体系中与分子探针特异性结合后加入荧光标记(报告分子),经液相悬浮反应后的乳胶颗粒被微量液体传送系统排成单列通过激光,从而测定微粒上报告分子的数量即荧光强度来决定 TS mRNA 的量,所得荧光强度数据经检测系统处理后以百分比表示,以高表达(表达量 $\geq 75\%$)、中偏高表达($70\% \sim < 75\%$)、中表达($40\% \sim < 70\%$)、中偏低表达($25\% \sim < 40\%$)和低表达(表达量 $< 25\%$)表示检测结果,将 mRNA 高表达、中偏高表达和中表达($\geq 40\%$)判定为阳性(+),中偏低表达和低表达($< 40\%$)判定为阴性(-)^[9]。

1.5 随访 治疗后采用门诊和电话随访相结合形式进行随访,随访终点为 2016 年 5 月 30 日,患者出院后随访终点事件为肿瘤特异性死亡,记录 3 年总生存(5-years overall survival, OS)情况。

1.6 统计学分析 应用 SPSS 18.0 软件进行数据管理和分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示,计数资料使用构成比或率表示,计量资料采用 Student's *t* 检验或方差分析,计数资料采用卡方检验或秩和检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 曲线法,生存率的比较采用 Log rank 检验,双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TS 基因表达与疗效的关系 TS+和 TS-患者的疗效分布间差异有显著性($\chi^2 = 10.510, P = 0.015$),TS+患者的 FOLFOX 方案化疗有效率高于 TS-患者(表 1)。

表 1 TS 基因表达与疗效的关系(例,%)

基因表达	n	CR	PR	SD	PD	χ^2	P
+	81	11 (13.6)	23 (28.4)	26 (32.1)	21 (25.9)	10.510	0.015
-	35	1 (2.9)	3 (8.6)	16 (45.7)	15 (42.9)		

CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:稳定;PD:恶化

表 2 TS 基因表达与安全性的关系(例,%)

基因表达	n	恶心呕吐 (0/I/II/III)	骨髓抑制 (0/I/II/III)	腹泻 (0/I/II/III)	口腔黏膜炎 (0/I/II/III)
+	81	8 (9.9)/26 (32.1) /22 (27.2)/25 (30.9)	12 (14.8)/27 (33.3) /31 (38.3)/11 (13.6)	10 (12.3)/33 (40.7) /28 (34.6)/10 (12.3)	5 (6.2)/26 (32.1) /34 (42.0)/16 (19.8)
-	35	13 (37.1)/12 (34.3) /9 (25.7)/1 (2.9)	10 (28.6)/14 (40.0) /9 (25.7)/2 (5.7)	16 (45.7)/10 (28.6) /8 (22.9)/1 (2.9)	11 (31.4)/17 (48.6) /7 (2.0)/0 (0.0)
χ^2		18.644	5.213	16.518	23.344
P		<0.001	0.157	<0.001	<0.001

2.3 TS 基因表达与生存状态的相关性

本研究的中位随访期为 17.5 个月,到截止日期,共计 12 例患者发生脱落或非肿瘤特异性死亡。TS+ 患者的 3 年总生存率为 38.3%,而 TS-为 31.4%,两者比较差异有统计学意义(Log rank $\chi^2 = 6.417, P = 0.011, HR = 1.784, 95\%CI: 1.084 \sim 2.936$),见图 1。

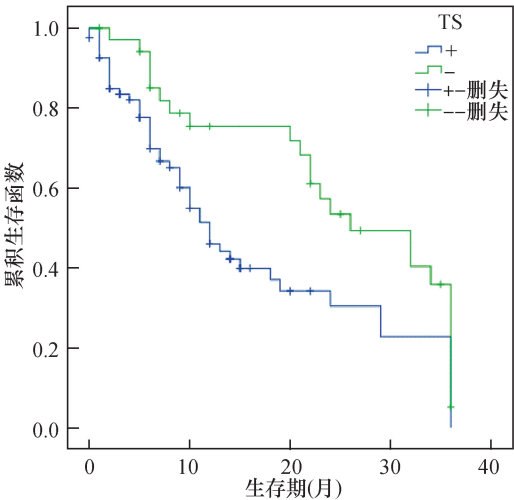


图 1 生存分析

3 讨 论

本研究分析了生物标志物 TS 基因表达与 FOLFOX 方案化疗后结直肠癌短中期预后的关系,发现:TS+和 TS-患者的疗效分布差异具有统计学意义;TS+和 TS-患者的恶心呕吐、腹泻和口腔黏膜炎发生的严重程度分布差异有统计学意义;TS+患者

2.2 TS 基因表达与安全性的关系 TS+和 TS-患者的恶心呕吐($\chi^2 = 18.644, P < 0.001$)、腹泻($\chi^2 = 16.518, P < 0.001$)和口腔黏膜炎($\chi^2 = 23.344, P < 0.001$)发生的严重程度间差异有显著性(表 2)。

的 3 年总生存率为 38.3%,而 TS-为 31.4%,两者比较差异有统计学意义。

TS 是胸苷酸合成限速酶,通过抑制 TS 生成能有效抑制 DNA 的生物合成,从而抑制细胞生长及增殖^[10]。5-Fu 可通过抑制 TS 生成而发挥抗癌活性,TS 被认为是 5-Fu 及其衍生物杀灭癌细胞的靶点^[11]。早期,冯莉等^[12]探讨了老年晚期结直肠癌患者肿瘤组织胸苷酸合成酶表达与氟尿嘧啶敏感性、副反应及预后的关系,认为 TS 高表达水平与结直肠癌发生及病情进展具有密切的关系,结直肠组织中 TS 表达可作为患者化疗敏感性、化疗副反应及预后的评价指标。马韬等^[13]分析 TS 在结直肠癌中的表达及预后价值,发现在接受 5-FU 为主辅助化疗的结直肠癌患者中,TS 表达与临床分期密切相关,可视为结直肠癌进展的生物学标志。本研究结果与其基本一致,认为 TS 基因表达阳性患者的疗效优于阴性者,但其 FOLFOX 化疗的毒副反应如恶心、呕吐、腹泻和口腔黏膜炎的发生较阴性者更重,但本文作者认为 TS 阳性表达患者的 3 年生存率也相对较高,而马韬等^[13]的分析认为他们的 5 年总生存率无显著差异。考虑差异主要是纳入研究的病例基线水平的差异,本文作者的研究为 IV 患者,而马韬等^[13]的为 II 和 III 期患者,而实际上不同临床分期患者的生存预后也有明显差异。

综上所述,本研究结果认为 TS 基因表达情况对结直肠癌患者接受 FOLFOX 方案化疗的疗效和安全性具有一定预测作用,其中 TS 还可预测患者中期生存情况。但研究仍存在不足,一方面,本研究由于受到样本量的局限,无法进行深入的分层分析,因此

仍无法排除诸如肿瘤大小、病理类型、化疗方案(FOLFOX6 vs.FOLFOX7)等差异对结果的影响,另一方面,本研究的脱落率高达10%,后期的随访工作稍显不足,因此进一步研究应继续收入样本,扩大样本量,延长患者的随访时间,以获得关于TS基因生物标志物与FOLFOX方案化疗疗效和安全性之间更多的数据,为结直肠癌的个体化治疗提高更充分的数据参考。

参考文献:

- [1] 代珍,郑荣寿,邹小农,等.中国结直肠癌发病趋势分析和预测[J].中华预防医学杂志,2012,7(7): 598-603.
- [2] 张雷,傅仲学.结直肠癌新辅助治疗进展[J].重庆医学,2013,42(5): 581-583.
- [3] Hebbbar M, Chibaudel B, André T, et al. FOLFOX4 versus sequential dose-dense FOLFOX7 followed by FOLFIRI in patients with resectable metastatic colorectal cancer (MIROX): a pragmatic approach to chemotherapy timing with perioperative or postoperative chemotherapy from an open-label, randomized phase III trial[J]. Ann Oncol, 2015, 26(2): 340-347.
- [4] 黄展宝,颜丽萍,李弘,等.氟尿嘧啶缓释剂对人结直肠癌裸鼠促肿瘤凋亡的机制研究[J].安徽医科大学学报,2013,48(2): 107-110.
- [5] Sasako M, Terashima M, Ichikawa W, et al. Impact of the expression of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase genes on survival in stage II/III gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2015, 18(3): 538-548.
- [6] Kobayashi H, Kotake K, Sugihara K. Prognostic scoring system for stage IV colorectal cancer: is the AJCC sub-classification of stage IV colorectal cancer appropriate[J]. Int J Clin Oncol, 2013, 18(4): 696-703.
- [7] 詹天成,李明,顾晋.解读美国结直肠外科医师协会2013直肠癌治疗指南[J].中华胃肠外科杂志,2013,16(8): 701-707.
- [8] 张京晶,孟琼,常巍,等.肿瘤临床疗效评价研究现状与进展[J].癌症,2010,29(2): 250-254.
- [9] 王明,李兴德,朱中成. DPYD, TYMS 及 MTHFR 基因表达与直肠癌放化疗敏感性的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(12): 1697-1700.
- [10] 周守兵,蒋华,李文娟,等.胸苷酸合成酶,胸苷酸磷酸化酶的表达与培美曲塞时辰化疗的疗效分析[J].肿瘤防治研究,2012,39(10): 1202-1206.
- [11] Sulzyc-Bielicka V, Domagala P, Bielicki D, et al. Thymidylate synthase expression and p21WAF1/p53 phenotype of colon cancers identify patients who may benefit from 5-fluorouracil based therapy[J]. Cell Oncol, 2014, 37(1): 17-28.
- [12] 冯莉,王贵英.老年晚期结直肠癌患者肿瘤组织胸苷酸合成酶表达与氟尿嘧啶敏感性,副反应及预后的关系[J].中国老年学杂志,2014,35(6): 1474-1476.
- [13] 马韬,于颖彦,计骏,等.二氢嘧啶脱氢酶(DPD)与胸苷酸合成酶(TS)在结直肠癌中的表达及预后价值[J].现代肿瘤医学,2009,17(7): 1292-1295.

(本文编辑:蒋湘莲)

(上接第74页)

- [12] 金龙.积极推进妇产科介入放射学的临床应用[J].中国介入影像与治疗学,2015(7): 389-390.
- [13] D'Andrea MA, Reddy GK. Management of metastatic malignant thymoma with advanced radiation and chemotherapy techniques: report of a rare case[J]. World Journal of Surgical Oncology, 2015, 13(1): 1-5.
- [14] 马奔,曾北蓝.子宫动脉栓塞术所致严重并发症的思

考[J].中国实用妇科与产科杂志,2015,31(10): 915-918.

- [15] Perz J, Ussher JM. A randomized trial of a minimal intervention for sexual concerns after cancer: a comparison of self-help and professionally delivered modalities[J]. BMC Cancer, 2015, 15(1): 1-16.

(本文编辑:秦旭平)