

· 论著 ·

血清mutL同源基因1在晚期胃癌患者XELOX新辅助化疗中的监测意义

方玲* 夏永欣 田春阳

南阳市中心医院消化内科二病区(河南南阳473000)

【摘要】目的 探讨与分析血清mutL同源基因1(MLH1)在晚期胃癌患者XELOX新辅助化疗中的监测意义。**方法** 2018年12月到2020年10月选择在本院进行诊治的晚期胃癌患者80例作为胃癌组,所有患者都给予XELOX新辅助化疗,治疗观察4个周期。检测所有患者治疗前后的血清MLH1相对水平,调查患者的病理特征,随访患者的预后并进行影响因素分析。**结果** 治疗后晚期胃癌患者的血清MLH1相对表达水平明显高于治疗前($P<0.05$)。在晚期胃癌患者中,不同临床分期、淋巴结转移患者的血清MLH1相对表达水平对比有明显差异($P<0.05$)。80例患者治疗后CR 40例,PR 25例,SD 10例,SD 5例,总有效率为81.3%。在化疗期间发生不良反应18例,发生率为22.5%,其中8例胃肠反应,神经系统受损6例,肝肾损害2例,过敏反应1例,血液系统受损1例。所有患者随访1年,80年患者生存67例,死亡13例,死亡率为16.3%。以预后1年死亡率作为因变量,以调查的内容作为自变量,多元Logistic回归分析显示临床分期、淋巴结转移、血清MLH1相对表达水平都是影响胃癌患者预后1年死亡率的重要因素($P<0.05$)。**结论** 晚期胃癌患者多伴随有血清MLH1的高表达,而XELOX新辅助化疗的应用能促进降低血清MLH1表达水平,血清MLH1表达水平与患者的病理特征存在相关性,也是影响胃癌患者预后1年死亡率的重要因素。

【关键词】 mutL同源基因1; 晚期胃癌; XELOX新辅助化疗; 相关性; 影响因素

【中图分类号】 R735.2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.05.032

Monitoring Significance of Serum MutL Homolog 1 in XELOX Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Advanced Gastric Cancer

FANG Ling, XIA Yong-xin, TIAN Chun-yang*

Department of Gastroenterology, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate and analysis the monitoring significance of serum mutL homolog 1 (MLH1) in XELOX neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. **Methods** From December 2018 to October 2020, 80 cases of patients with advanced gastric cancer who were diagnosed and treated in our hospital were selected as the gastric cancer group. All patients were given XELOX neoadjuvant chemotherapy, and the treatment were observed for 4 cycles. The relative levels of serum MLH1 in all patients before and after treatment were detected, the pathological characteristics of the patients were investigated, the prognosis of the patients were followed up and the influencing factors were analyzed. **Results** The relative expression level of serum MLH1 in patients with advanced gastric cancer after treatment were significantly higher than that before treatment ($P<0.05$). In patients with advanced gastric cancer, there were significant differences in the relative expression levels of serum MLH1 in patients with different clinical stages and lymph node metastasis ($P<0.05$). After treatment, there were 40 cases of CR, 25 cases of PR, 10 cases of SD, and 5 cases of SD, and the total effective rates were 81.3%. During chemotherapy, there were 18 cases of adverse reactions occurred, with the incidence rate were 22.5%, included 8 cases of gastrointestinal reactions, 6 cases of nervous system damage, 2 cases of liver and kidney damage, 1 case of allergic reaction, and 1 case of blood system damage. All patients were followed up for 1 year, there were 67 patients survived and 13 patients were died, and the mortality rate were 16.3%. Used the 1-year mortality rate as the dependent variable and the content of the investigation as the independent variable, the multivariate Logistic regression analysis showed that the clinical stage, lymph node metastasis, and the relative expression level of MLH1 in serum were all important factors affecting the 1-year mortality rate of the patients ($P<0.05$). **Conclusion** Patients with advanced gastric cancer are often accompanied by high expression of serum MLH1, and the application of XELOX neoadjuvant chemotherapy can promote the reduction of serum MLH1 expression. important factor.

Keywords: MutL Homolog 1; Advanced Gastric Cancer; XELOX Neoadjuvant Chemotherapy; Correlation; Influencing Factors

胃癌是当前世界上发病率、死亡率增长最快的恶性肿瘤,其已位居恶性肿瘤发病率、死亡率的前列^[1-2]。胃癌起病隐匿,早期缺乏特异性诊断手段,而且易发生侵袭转移,为此在明确诊断时往往已处于晚期^[3-4]。研究显示XELOX新辅助化疗能提高晚期胃癌的生存率,但是任何化疗措施都对患者有一定的不良反应,同时患者对辅助化疗耐受性也有所要求^[5]。DNA错配修复系统(MMR)是人体细胞的一种修复DNA碱基错配的安全保障体系,也是由错配修复基因组成的修复系统,mutL同源基因1(MLH1)基因是DNA错配修复系统的一员,全长约58kb,含19个外显子,cDNA全长为2268bp,编码含756个氨基酸的蛋白质^[6]。现代研究显示由幽门螺杆菌感染引起的MMLH1基因的甲基化与胃癌的病理特征存在相关性,也可预测患者的预后与化疗敏感性状态^[7]。本文具体探讨了血清MLH1在晚期胃癌患者XELOX新辅助化疗中的监测意义,以明确MLH1的作用机制与价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2018年12月到2020年10月,选择在本院进行诊治的80例晚期胃癌患者作为胃癌组,本次研究得到了医院伦理委员会的批准。纳入标准:病理学证实为晚期胃癌者;有完整的随访资料者;具有XELOX新辅助化疗的指征;年龄20-80岁;预后生存时间 ≥ 6 个月;血液学指标、肝肾功能在正常范围;确诊前均未接受过其他抗肿瘤方法治疗;知情同意。排除标准:病理诊断组织学分类不清者;病理诊断为小细胞胃癌者。

在80例患者中,男42例,女38例;平均年龄 63.22 ± 3.28 岁;平均病程为 3.22 ± 0.34 年;组织学类型(腺癌/鳞癌):45/35例;临床分期(III期/IV期):45/35例;淋巴结转移48例。

1.2 治疗方法 所有晚期胃癌患者都给予XELOX新辅助化疗,使用奥沙利铂(国药准字H20093892,费森尤斯卡比(武汉)医药有限公司),130mg/体表面积, d1;同时口服卡培他滨(正大天晴药业集

【第一作者】 方玲,女,主治医师,主要研究方向:消化内科相关疾病。E-mail: fengling618618@163.com

【通讯作者】 方玲

团股份有限公司, 国药准字 H20213044), 1000mg/平方米(体表面积), 2次/d(早饭后各1次), d1-d14, 然后休息1周, 为一个治疗周期, 治疗观察4个周期。

1.3 血清MLH1表达检测 抽取所有患者治疗前后的空腹静脉血2-3ml, 分离血清后, 采用QIAGEN试剂盒提取血清的总核酸。逆转录为cDNA后, 采用实时荧光定量PCR方法检测MLH1基因的相对表达水平, 以U2作为内参。

1.4 观察指标 疗效标准: 在治疗后对基线肿瘤病灶定期行影像学检查, 疗效评价依据实体瘤疗效评价标准记为CR、PR、SD、PD四种结果。CR(完全缓解): 所有病灶消失, 无新病灶出现。PR(部分缓解): 病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$, 或无新病灶出现。SD(疾病稳定): 基线病灶长径总和缩小但未达PR, 或无新病灶出现; PD(疾病进展): 基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$; 或出现一个或多个新病灶。疗效评价指标为有效率(RR)为标准, 也就是(CR+PR)/总例数。

不良反应: 观察胃癌组患者化疗期间出现的不良反应情况, 对不良反应进行0-4度分度, 不良观察类型包括胃肠反应、神经系统损伤、过敏反应、肝肾损伤、血液系统疾病等。

死亡率: 观察观察的死亡分析指标, 主要为1年死亡率。

1.5 统计方法 选择SPSS 22.00软件进行数据分析, 计量数据与计数数据采用均数 \pm 标准差、率等表示, 两两对比方法为t检验与卡方 χ^2 检验分析, 多因素分析采用多元Logistic回归分析, 检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 血清MLH1相对表达水平对比 治疗后晚期胃癌患者的血清MLH1相对表达水平明显高于治疗前($P<0.05$)。见表1。

2.2 血清MLH1相对表达水平与晚期胃癌病理特征的相关性 在晚期胃癌患者中, 不同临床分期、淋巴结转移患者的血清MLH1相对表达水平对比有明显差异($P<0.05$)。见表2。

2.3 治疗总有效与不良反应情况对比 80例患者治疗后CR 40例, PR 25例, SD 10例, SD 5例, 总有效率为81.3%。在化疗期间发生不良反应18例, 发生率为22.5%, 其中8例胃肠反应, 神经系统受损6例, 肝肾损害2例, 过敏反应1例, 血液系统受损1例。不良反应的分度情况见表3。

2.4 生存情况 所有患者随访1年, 80年患者生存67例, 死亡13例, 死亡率为16.3%。以预后1年死亡率作为因变量, 以调查的内容作为自变量, 多元Logistic回归分析显示临床分期、淋巴结转移、血清MLH1相对表达水平都是影响患者预后1年死亡率的重要因素($P<0.05$)。见表4。

表1 晚期胃癌患者XELOX新辅助化疗前后血清MLH1相对表达水平对比

时间点	例数(n)	MLH1相对表达水平
治疗前	80	1.58 \pm 0.27
治疗后	80	6.62 \pm 0.34
t		25.026
P		0.000

表2 血清MLH1相对表达水平与晚期胃癌病理特征的相关性

病理特征	例数(n=80)	MLH1相对表达水平	t	P
淋巴结转移-转移	48	0.76 \pm 0.03	22.583	<0.05
未转移	32	2.76 \pm 0.13		
临床分期-III期	45	2.45 \pm 0.02	18.882	<0.05
IV期	35	0.87 \pm 0.08		

表3 晚期胃癌XELOX新辅助化疗的不良反应情况 (n=18)

不良反应	例数	1度	2度	3度
胃肠反应	8	6	1	1
神经系统受损	6	3	2	1
肝肾损害	2	1	1	0
过敏反应	1	1	0	0
血液系统受损	1	1	0	0

表4 影响晚期胃癌患者XELOX新辅助化疗1年死亡率的多因素分析(n=80)

变量	OR	95%CI	P值
临床分期	0.472	0.288-0.775	0.000
淋巴结转移	0.562	0.198-0.874	0.000
血清MLH1相对表达水平	1.782	1.187-2.543	0.000

3 讨论

恶性肿瘤是多种因素共同作用的以细胞周期紊乱, 细胞无限增殖为表现的病理过程。尽管近年来晚期胃癌的多学科综合治疗水平有了较大的进步, 但是由于胃癌起病隐匿, 早期没有特异的诊断方法, 80.0%的胃癌患者在确诊时已经失去手术机会, 导致疗效很不满意, 1年生存率也比较低^[8-9]。现代研究表明胃癌在发生是经历胃黏膜萎缩-肠上皮化生-非典型增生-癌症的过程, 在这个过程中涉及多个基因与蛋白的异常表达。完整的错配修复功能可有效地维持基因组稳定、防止基因突变与恶性肿瘤的发生。MLH1基因是错配修复系统主要组成部分, 通过结合hPMS2蛋白生成异二聚体hMutL, 然后参与错配碱基修复过程^[10]。人MLH1位于染色体3p21, 很多恶性肿瘤患者伴随有hMLH1基因突变。MLH1基因的异常甲基化是引起微卫星DNA不稳定的重要原因, MLH1的沉默或低表达都可以引起DNA错配修复功能发生异常, 导致恶性肿瘤的发生^[11]。而MLH1基因高表达可在一定程度上阻碍损伤所致细胞恶变、DNA突变, 可抑制恶性肿瘤的发生与发展。本研究显示治疗后晚期胃癌患者的血清MLH1相对表达水平明显高于治疗前($P<0.05$), 表明晚期胃癌患者多伴随有血清MLH1的低表达, 而XELOX新辅助化疗的应用能促进血清MLH1表达水平。

本研究显示80例患者治疗后CR 40例, PR 25例, SD 10例, SD 5例, 总有效率为81.3%。化疗对患者有一定影响, 其中不良反应主要为胃肠道反应、神经系统反应与过敏反应。本研究显示80例患者在化疗期间发生不良反应18例, 发生率为22.5%, 其中8例胃肠反应, 神经系统受损6例, 肝肾损害2例, 过敏反应1例, 血液系统受损1例, 也表明XELOX新辅助化疗治疗晚期胃癌的主要不良反应为为胃肠道反应、神经系统受损与肝肾损害等, 多为轻度不良反应, 经过对症处理后都明显好转。

研究显示, MLH1在肿瘤组织中几乎不表达, 而在正常组织有高水平的表达^[12]。本研究显示在晚期胃癌患者中, 不同临床分期、淋巴结转移患者的血清MLH1相对表达水平对比有明显差异($P<0.05$); 多元Logistic回归分析显示临床分期、淋巴结转移、血清MLH1相对表达水平都是影响患者预后1年死亡率的重要因素($P<0.05$)。当前也有研究显示, MLH1相对表达水平与恶性肿瘤的淋巴结转移及肿瘤分期存在一定相关性, 若MLH1基因表达下调或缺失则有可能引起特定染色体突变, 可导致胃癌的发生。

总之, 晚期胃癌患者多伴随有血清MLH1的高表达, 而XELOX新辅助化疗的应用能促进降低血清MLH1表达水平, 血清MLH1表达水平与患者的病理特征存在相关性, 也是影响胃癌患者预后1年死亡率的重要因素。

参考文献

- [1] 方丽兰, 余更生, 林秀欣, 阿帕替尼联合化疗治疗晚期胃癌患者的临床效果及对肿瘤标志物的影响[J]. 临床医学工程, 2022, 29(2): 181-182.
- [2] 马培能, 敬文斌. 增强CT联合血清CA-724、CA-199用于进展期胃癌分期诊断价值探讨[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(11): 164-166.
- [3] Kurian A W, Ward K C, Abrahamse P, et al. Time Trends in Receipt of Germline Genetic Testing and Results for Women Diagnosed With Breast Cancer or Ovarian Cancer, 2012-2019[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15): 1631-1640.
- [4] 李华顺, 陈红桃. 进展期胃癌的多层螺旋CT表现及其与EB病毒感染的关系[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(11): 160-163.
- [5] 孙伟杰, 徐莹, 杨静, 等. 散发性结直肠癌DNA错配修复系统蛋白表达及其临床意义[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(7): 759-763.
- [6] 王延宁, 孙宇, 刘俊, 等. 非小细胞肺癌中MGMT基因表达和MLH1基因异常甲基化与临床特征的相关性研究[J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(3): 344-347.
- [7] Bellone S, Roque D M, Siegel E R, et al. A phase II evaluation of pembrolizumab in recurrent microsatellite instability-high (MSI-H) endometrial cancer patients with Lynch-like versus MLH1-methylated characteristics (NCT02899793)[J]. Ann Oncol, 2021, 32(8): 1045-1046.
- [8] 徐晋研, 胡月明, 崔永兴, 等. 淋巴结转移性结直肠癌中MLH1与MSH2基因的表达水平及其临床意义[J]. 中国临床肿瘤学杂志, 2018, 31(1): 22-27.
- [9] 武利萍, 韩大正, 杨文义, 等. 超声内镜、多层螺旋CT对胃癌患者术前TNM分期诊断及与临床病理特征的相关性分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(11): 137-139.
- [10] Mao R, Krautscheid P, Graham R P, et al. Genetic testing for inherited colorectal cancer and polyposis, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)[J]. Genet Med, 2021, 23(10): 1807-1817.
- [11] 何杨, 周珏, 孙翔云, 等. 结直肠癌组织错配修复蛋白表达与临床病理特征关系的随机森林分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(6): 408-413.
- [12] Russell H, Kedzierska K, Buchanan D D, et al. Correction to: The MLH1 polymorphism rs1800734 and risk of endometrial cancer with microsatellite instability [J]. Clin Epigenetics, 2021, 13(1): 69-78.

(收稿日期: 2019-04-25) (校对编辑: 谢诗婷)