

内分泌专题

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001727

基于多种药物敏感基因检测在ⅢA-N2 期 NSCLC 新辅助个体化疗中的应用价值

李 喆¹, 任清泉¹, 刘延凤¹, 许瑞彬¹, 王 欣², 张兰军²

(1. 延安大学附属医院胸外科, 延安 716000; 2. 中山大学肿瘤防治中心胸科、华南肿瘤学国家重点实验室, 广州 510060)

【摘要】目的:本研究拟通过结合目前指导个体化治疗的 5 个分子生物学指标对接受过新辅助化疗的ⅢA-N2 期非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)患者进行回顾性研究, 评估目前 NSCLC 个体化治疗靶标的价值及临床意义。**方法:**用分支 DNA-液相芯片法(bDNA-LCT)检测 30 例ⅢA-N2 期 NSCLC 新辅助化疗后手术切除的肿瘤组织标本中 ERCC1、BRCA1、TYMS、RRM1、TUBB3 基因的 mRNA 表达情况, 对各基因表达情况与患者新辅助化疗疗效间进行分析, 探讨多基因表达对新辅助化疗的指导意义。**结果:**30 例肿瘤组织标本中 ERCC1、BRCA1、TYMS、RRM1、TUBB3 基因 mRNA 低表达率分别为 10.0%、33.3%、46.7%、46.7%、36.7%; 中偏低表达率分别为 16.7%、20.0%、23.3%、13.3%、16.7%; 中表达率分别为 40.0%、13.3%、23.3%、30.0%、26.7%; 中偏高表达率分别为 6.7%、16.7%、0.0%、6.7%、3.3%; 高表达率分别为 26.7%、16.7%、6.7%、3.3%、16.7%。统计分析显示各基因 mRNA 表达间存在明显的相关性($P<0.05$)。ERCC1 及 TUBB3 的 mRNA 表达与化疗疗效间有明显的关系($P=0.019$, $P=0.001$); 在 24 例行抗微管类/铂类新辅助化疗的患者中, RRM1 及 TUBB3 的 mRNA 表达与化疗疗效间有明显的关系($P=0.039$, $P=0.000$)。**结论:**NSCLC 中多基因 mRNA 表达间存在明显的相关性; 对ⅢA-N2 期 NSCLC 患者行新辅助化疗前所获取的肿瘤组织标本进行个体化基因 mRNA 表达检测, 筛选出合理指标所指导的化疗方案, 可以提高新辅助化疗疗效。

【关键词】非小细胞肺癌; 新辅助化疗; 个体化治疗; 基因表达; 液相芯片**【中图分类号】**R734.2**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2016-10-21

Clinical application of sensitive gene detection of various drugs in staged ⅢA-N2 NSCLC neoadjuvant chemotherapy

Li Zhe¹, Ren Qingquan¹, Liu Yanfeng¹, Xu Ruibin¹, Wang Xin², Zhang Lanjun²

(1. Department of Thoracic Surgery, Yanan University Affiliated Hospital; 2. Department of Thoracic Surgery and State Key Laboratory of Oncology in South China, Sun Yat-Sen University Cancer Center)

【Abstract】Objective: To discuss the efforts towards personalizing delivery of care based on the mRNA expression levels of ERCC1, BRCA1, TYMS, RRM1 and TUBB3 by choosing neoadjuvant chemotherapy for 30 ⅢA-N2 non-small-cell lung cancer(NSCLC) patients. **Methods:** Postoperative samples from 30 ⅢA-N2 NSCLC patients treated with neoadjuvant chemotherapy were analyzed. mRNA expressions of ERCC1, BRCA1, TYMS, RRM1 and TUBB3 were detected by using branched DNA-liquidchip technology(bDNA-LCT). **Results:** The total expressions of 5 genotypes from low to high were detected. Correlations were observed between most of these gene expression levels($P<0.05$). All patients were treated with platinum-based neoadjuvant chemo-therapy. ERCC1 and TUBB3 mRNA expressions were associated with the efficacy of neoadjuvant chemotherapy($P<0.05$); lower expression can predict better response. Among these 24 patients treated with antimicrotubules/platinum based chemotherapy, the mRNA expression levels of RRM1 and TUBB3 could be used to predict the treatment outcomes of chemotherapy($P<0.05$). **Conclusion:** A clear correlation exists between many genes mRNA expression in NSCLC. The mRNA expression levels of many genes could be detected as predictors of the response to neoadjuvant chemotherapy.

【Key words】non-small-cell lung cancer; neoadjuvant chemotherapy; individual therapy; gene expression; branched DNA-liquidchip technology

作者介绍: 李 喆, Email: shuangjixiu@126.com,

研究方向: 胸部肿瘤外科及基础研究。

通信作者: 张兰军, Email: zhlanj@mail.sysu.edu.cn。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180522.0949.018.html>

(2018-05-23)

肺癌已成为恶性肿瘤相关死亡的首要原因,其中非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)约占总发病率的 80%^[1],但初诊的 NSCLC 患者中约 2/3 失去手术切除机会,采用术前新辅助治疗为其标准方案。新辅助治疗是对有潜在手术机会的 NSCLC 患者术前进行化疗、放疗等抗肿瘤治疗,以新辅助化疗为主。NSCLC 化疗方案的制定目前主要是基于临床病理特征经验性地选择,而这种选择方式存在一定的盲目性,并不能对具体个体的用药选择进行有效的预测。如能结合目前指导个体化治疗的分子生物学指标进行研究,则可预见新辅助化疗的疗效势必提高,那么其在局部晚期 NSCLC 综合治疗中的地位也举足轻重,最终影响并提高 NSCLC 的生存。本研究拟通过结合目前指导个体化治疗的分子生物学指标(ERCC1、BRCA1、TYMS、RRM1、TUBB3 基因的 mRNA 表达)对所接受过新辅助化疗的ⅢA-N2 期 NSCLC 患者进行回顾性研究,评价目前 NSCLC 个体化治疗靶标的价值及临床意义。

1 资料与方法

1.1 病例资料

收集中山大学肿瘤防治中心及延安大学附属医院 2015 年 6 月至 2016 年 6 月间 30 例ⅢA-N2 期 NSCLC 新辅助化疗后手术切除的肿瘤组织石蜡标本及完整病例资料。15 例治疗前经纵隔镜活检证实为 NSCLC N2 期,15 例治疗前经皮肺穿病理确诊为 NSCLC 并经 CT 或 PET/CT 诊为 N2。其中男性 18 例,女性 12 例,男女比例为 3:2;患者平均年龄为 (55.87 ± 1.39) 岁(44~69 岁);鳞癌 8 例(26.7%),腺癌 17 例(56.7%),其他病例类型 5 例(16.7%);未分化癌 4 例(13.3%),

低分化癌 17 例(56.7%),中分化癌 7 例(23.3%),高分化癌 2 例(6.7%);本组均为 N2 患者,其中 T1 4 例,T2 19 例,T3 7 例,术后病理 T0 1 例(3.3%),T1 13 例(43.3%),T2 14 例(46.7%),T3 2 例(6.7%);PS 评分 0 分 17 例(56.7%),1 分 13 例(43.3%)。

所有患者均行新辅助化疗后手术治疗。化疗全部基于含铂二药方案,其中抗微管类 24 例(紫杉类 23 例,长春碱类 1 例,80.0%),吉西他滨 5 例(16.7%),培美曲赛 1 例(3.3%);新辅助化疗 2 程 28 例(93.3%),3 程 2 例(6.7%)。化疗疗效完全缓解(complete remission, CR) 1 例(3.3%),部分缓解(partial remission, PR) 13 例(43.3%),稳定或无变化(SD) 16 例(53.3%)。术式选择行肺叶切除+纵隔淋巴结清扫术 28 例(93.3%),全肺切除+纵隔淋巴结清扫术 2 例(6.7%)。

1.2 多种药物敏感基因 mRNA 表达检测方法:分支 DNA-液相芯片法(bDNA-LCT)

福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)的组织样本按照如下步骤处理。首先,将样本溶于均质溶液中,65℃处理 2 h。将反应后的混合物离心,去除残留的石蜡和碎片,然后将上清液转移到一个新的离心管中。在 96 孔的反应板上每孔加入 40 μL 样品混合液,此外每孔还加入 18.5 μL 无 RNA 酶的去离子水,33.3 μL 裂解液,2 μL 阻断剂,1 μL 磁珠和 5 μL 特异结合目标基因的探针。将反应板密封后置于 54℃ 750 r/min 摇床孵育 18 h。然后用 96 孔过滤板过滤混合物。真空状态下,用 250 μL 洗涤缓冲液($0.1 \times$ SSC 和 0.03% 十二烷基硫酸钠)洗涤 3 次,去除未结合的 RNA 和其他杂质,再通过相关步骤检测结合上的目标 mRNA。用 Luminex 200 系统分析每个样品的荧光值,最后代入建立的特定人群检测数据库,转换为百分比而得出结果。2 条主要分界线是特定人群数据库中, mRNA 表达水平为人群中 25%、75% 的位置,以此来区分低和中、中和高表达的分界,其中中表达又以 40%、60% 细分为中偏低、中及中偏高表达。所以总的表达结果区分为低表达、中偏低表达、中表达、中偏高表达和高表达。图 1 中每个圆圈代表 1 个数据点。

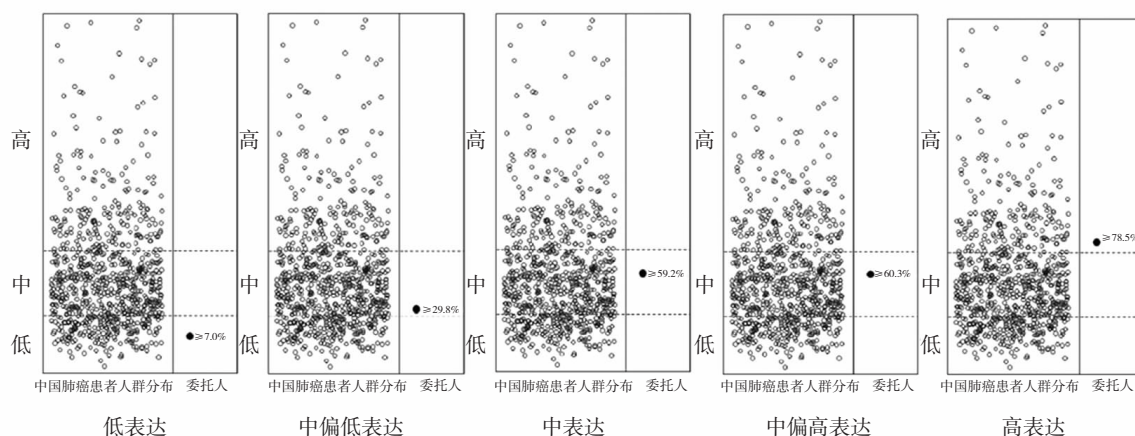


图 1 基因表达区分图

Fig.1 mRNA expression levels of genes

表 1 30 例入组患者 NSCLC 肿瘤组织中 5 种基因 mRNA 表达情况 (n, %)

Tab.1 mRNA expression levels of five genes in the tumor tissue samples of 30 NSCLC patients (n, %)

表达情况	ERCC1	BRCA1	TYMS	RRM1	TUBB3
低表达	3 (10.0)	10 (33.3)	14 (46.7)	14 (46.7)	11 (36.7)
中偏低表达	5 (16.7)	6 (20.0)	7 (23.3)	4 (13.3)	5 (16.7)
中表达	12 (40.0)	4 (13.3)	7 (23.3)	9 (30.0)	8 (26.7)
中偏高表达	2 (6.7)	5 (16.7)	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (3.3)
高表达	8 (26.7)	5 (16.7)	2 (6.7)	1 (3.3)	5 (16.7)

1.3 统计学分析

用统计学软件 SPSS 16.0 进行统计分析。2 个有序资料间的关联性采用 Spearman 秩相关分析;有序多分类资料比较采用 Kruskal Wallis H 检验;两组独立样本的等级资料比较采用 Mann-Whitney U 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 NSCLC 肿瘤组织中 5 种基因的 mRNA 表达及与临床、病理各因素间的关系

本组患者中,各基因表达情况见表 1。经统计分析,BRCA1、TYMS、RRM1 和 TUBB3 基因的 mRNA 表达与临床、病理及治疗情况各因素无统计学差异 ($P>0.05$);ERCC1 的 mRNA 表达与病理类型有关 ($P=0.028$),进一步分析发现其在腺癌中的表达高于鳞癌 ($P=0.008$),见表 2。

2.2 NSCLC 肿瘤组织中 5 种基因 mRNA 表达水平之间的关系

本组 30 例接受新辅助化疗的 NSCLC 术后肿瘤组织中,5 种基因 mRNA 表达情况用 Spearman 秩相关分析两两间的关系(表 3)。ERCC1 与 BRCA1、TUBB3、RRM1、TYMS 基因的 mRNA 表达间无统计学关联性 ($r_s=0.175, P=0.356; r_s=-0.247, P=0.188; r_s=-0.007, P=0.969; r_s=0.152, P=0.423$)。BRCA1 与 RRM1 基因的 mRNA 表达间无关联性 ($r_s=0.226, P=0.229$),与 TYMS、TUBB3 基因的 mRNA 表达间有统计学关联性 ($r_s=0.377, P=0.040; r_s=0.375, P=0.041$)。TYMS 与 RRM1、TUBB3 基因的 mRNA 表达间有统计学关联性 ($r_s=0.651, P=0.000; r_s=0.456, P=0.011$)。RRM1 与 TUBB3 基因的 mRNA 表达间有统计学关联性 ($r_s=0.554, P=0.001$)。

2.3 NSCLC 肿瘤组织中 5 种基因 mRNA 表达与新辅助化疗疗效之间的关系

本研究的 30 例ⅢA-N2 期 NSCLC 术后原发肿瘤组织中 ERCC1、BRCA1、TUBB3、RRM1 和 TYMS 基因的 mRNA 表达与新辅助化疗疗效间的关系统计分析显示,ERCC1 与 TUBB3 基因的 mRNA 表达与化疗疗效间有统计学关系 ($P=0.019, P=0.001$),偏低表达者化疗效果较好;而其他基因 mRNA 表达未显出与化疗疗效具有统计学关系 ($P>0.05$),见表 4。

表 2 NSCLC 肿瘤组织中 5 种基因 mRNA 表达与临床、病理各因素间的关系 (n, %)

Tab.2 Correlation between the five gene mRNA expressions in the tumor tissue samples and clinicopathologic features (n, %)

指标	例数	5种基因 mRNA 表达 (P 值)				
		ERCC1	BRCA1	TYMS	RRM1	TUBB3
性别		0.092	0.983	0.098	0.153	0.441
男	18(60.0)					
女	12(40.0)					
年龄(岁)		0.409	0.654	0.412	0.594	0.846
≥56	15(50.0)					
<56	15(50.0)					
吸烟情况		0.117	0.416	0.563	0.911	1.000
吸	16(53.3)					
不吸	14(46.7)					
病理情况		0.028	0.824	0.777	0.509	0.249
腺癌	17(56.7)					
鳞癌	8(26.7)					
其他	5(16.7)					
病理分化		0.452	0.321	0.332	0.554	0.430
高分化	2(6.7)					
中分化	7(23.3)					
低分化	17(56.7)					
未分化	4(13.3)					
肿瘤 T 分期		0.140	0.430	0.445	0.400	0.122
T0	1(3.3)					
T1	13(43.3)					
T2	14(46.7)					
T3	2(6.7)					
PS 评分		0.776	0.576	0.704	0.637	0.811
0	17(56.7)					
1	13(43.3)					
化疗方案		0.559	0.194	0.181	0.586	0.648
抗微管类/铂类	24(80.0)					
吉西他滨/铂类	5(16.7)					
培美曲塞/铂类	1(3.3)					

注:P 值为 Kruskal Wallis H 检验方法统计所得,所比较的每组数据均为各基因 5 个表达等级(低表达、中偏低表达、中表达、中偏高表达和高表达)的具体例数,但因需多个表格添加,此处予以省去

表 3 术后肿瘤组织 5 种基因 mRNA 表达水平两两间的关系

Tab.3 Correlation between gene mRNA expression of the five genes in the postoperative tumor tissues

基因 mRNA 表达	BRCA1	TYMS	RRM1	TUBB3
ERCC1	$r_s=0.175$ $P=0.356$	$r_s=-0.247$ $P=0.188$	$r_s=-0.007$ $P=0.969$	$r_s=0.152$ $P=0.423$
BRCA1		$r_s=0.377$ $P=0.040$	$r_s=0.226$ $P=0.229$	$r_s=0.375$ $P=0.041$
TYMS			$r_s=0.651$ $P=0.000$	$r_s=0.456$ $P=0.011$
RRM1				$r_s=0.554$ $P=0.001$

注: r_s 为 Spearman 秩相关系数; P 值为 Spearman 秩相关分析统计所得

表 4 NSCLC 肿瘤组织中 5 种基因 mRNA 表达与新辅助化疗疗效之间的关系

Tab.4 Association of five gene mRNA expressions in the tumor tissue samples with treatment response

基因 mRNA 表达	新辅助化疗疗效		Z 值	P 值
	CR/PR($n=14$)	SD($n=16$)		
ERCC1	3.00(2.00, 3.00)	3.50(3.00, 5.00)	-2.350	0.019
BRCA1	1.50(1.00, 4.00)	3.00(2.00, 4.75)	-1.540	0.124
TYMS	1.50(1.00, 3.00)	2.00(1.00, 3.00)	-0.267	0.790
RRM1	1.00(1.00, 2.25)	3.00(1.00, 3.00)	-1.872	0.061
TUBB3	1.00(1.00, 2.25)	3.00(2.00, 5.00)	-3.331	0.001

注: P 值为 Mann-Whitney U 检验方法统计所得

2.4 24 例行抗微管类/铂类新辅助化疗的患者肿瘤组织中 5 种基因 mRNA 表达与化疗疗效之间的关系

本研究中 24 例行抗微管类/铂类新辅助化疗的 IIIA-N2 期 NSCLC 患者术后肿瘤组织中 ERCC1、BRCA1、TUBB3、RRM1 和 TYMS 基因的 mRNA 表达与新辅助化疗疗效间的关系统计分析显示, RRM1 及 TUBB3 基因的 mRNA 表达与抗微管类/铂类化疗疗效间有明显的关系 ($P=0.039$, $P=0.000$), 偏低表达者对化疗效果较好; 而其他基因 mRNA 表达未显出与化疗疗效具有统计学关系 ($P>0.05$), 见表 5。

表 5 NSCLC 肿瘤组织中 5 种基因 mRNA 表达与抗微管类/铂类新辅助化疗疗效之间的关系

Tab.5 Relationship of five gene mRNA expressions in the tumor tissue samples with treatment response of antimicrotubules/platinum

基因 mRNA 表达	新辅助化疗疗效(抗微管类/铂类)		Z 值	P 值
	CR/PR($n=13$)	SD($n=11$)		
ERCC1	3.00(2.00, 3.00)	3.00(3.00, 5.00)	-1.549	0.121
BRCA1	1.00(1.00, 3.50)	3.00(2.00, 4.00)	-1.792	0.073
TYMS	1.00(1.00, 2.50)	2.00(1.00, 3.00)	-0.471	0.638
RRM1	1.00(1.00, 2.50)	3.00(2.00, 3.00)	-2.060	0.039
TUBB3	1.00(1.00, 1.50)	3.00(3.00, 5.00)	-3.760	0.000

注: P 值为 Mann-Whitney U 检验方法统计所得

3 讨论

相对于其他疾病, 肿瘤临床治疗的有效率目前仍然偏低。随着人类基因组学、药物基因组学及肿瘤分子生物学研究的不断深入和发展, 人们对肿瘤多成因、异质性的特点有了更加全面的认识。个体化治疗已经成为肿瘤临床治疗的发展方向和最有效的手段。但是, 如何识别具有相同肿瘤发生部位、相同病理类型及病期的不同患者之间存在的差异成为实施个体化治疗的主要障碍。大量临床研究和试验结果表明: 特异肿瘤分子标志物(靶标)是识别患者个体差异的重要依据, 实现对这些靶标的检测是实施肿瘤个体化治疗的前提和基础。用于识别肿瘤患者个体差异的靶标大致可归纳为 3 类: ①肿瘤治疗性药物的作用靶标, 如 HER2 基因拷贝数和 EGFR 基因突变; ②肿瘤药物代谢相关的靶标, 如 UGT1A1 和 CYP2D6 等基因多态性; ③肿瘤药物作用路径的相关靶标, 如 KRAS 基因突变和 ERCC1 基因 mRNA 表达水平。越来越多的证据显示, 肿瘤药物作用路径的相关靶标是识别患者个体差异的最主要靶标。例如, 约 30% 携带 EGFR 基因突变的非小细胞肺癌患者使用针对 EGFR 的 TKI 药物无效, 其原因之一是患者存在其他靶标的改变; 再如, KRAS 基因野生型的肠癌患者接受抗 EGFR 抗体药物单药治疗疗效仍然有限, 也是因为存在其他靶标的变化, 如 BRAF 基因激活突变。随着抗肿瘤药物的不断增加以及研究的深入, 与作用路径有关的靶标越来越多。检测也从以前的单一靶标发展为多靶标联合进行。通过针对不同癌种的系统靶标检测, 筛选适合患者个体的药物, 提高治疗的针对性和有效率。

目前, 被用来预测化疗药物疗效的许多分子指标中, ERCC1 属于核苷酸切除修复, 高表达对铂类耐药; BRCA1 属于双链断裂修复, 高表达对铂类耐药, 低表达对抗微管类耐药; RRM1 及 TYMS 属于 DNA 复制基因, RRM1 高表达对吉西他滨耐药, TYMS 高表达对氟类药物及培美曲赛耐药; 在 DNA 修复途径中, TUBB3 编码的 β -Tubulin-III (3 型 β 微管蛋白) 对于维持细胞形态、进行物质交换、传递信息、参与有丝分裂等有重要功能, 其高表达对抗微管类药物

耐药。

本研究中,未发现各指标与患者临床(性别、年龄、吸烟状况、体力状况)、病理(类型、分化、肿瘤 T 分期)、治疗情况(化疗方案)等各因素有明显相关性;只发现 ERCC1 mRNA 在腺癌中表达高于鳞癌 ($P=0.008$)。由于样本来源及样本量的不同,ERCC1、BRCA1、TYMS、RRM1、TUBB3 mRNA 表达与肺癌临床病理特征间的关系文献报道尚存在差异。Ota 等^[2]对 73 例 NSCLC 术后组织标本中 ERCC1 的检测示肺癌组织中的 ERCC1 的表达与年龄、性别、病理分期、吸烟情况无关,而与病理类型显著相关,腺癌较鳞癌 ERCC1 高表达,与本研究一致。而 Wachters 等^[3]报告 ERCC1 表达水平以肺鳞癌最高,而肺腺癌最低。Hwang 等^[4]结合 ERCC1 mRNA 表达对 N2 期 NSCLC 行新辅助放化疗研究中,未发现 ERCC1 mRNA 表达与年龄、性别、病理类型、T 分期等有相关性。一项研究对未经治疗的 NSCLC 进行 TYMS 基因及蛋白水平检测分析,发现 TYMS 基因及蛋白水平皆在鳞癌中的表达高于腺癌^[5];TYMS mRNA 表达在大细胞癌及鳞癌中的表达相当,高于腺癌,在大细胞神经内分泌癌中表达最高^[6]。在对 JBR.10 临床试验回顾性分析显示 TUBB3 表达显现在多数的女性、少数的鳞癌、多数<61 岁及 PS 评分为 1 的患者^[7]。随后对先前发表的研究中 183 例进展期非小细胞肺癌及另外 19 例患者进行多因素分析,发现腺癌、大细胞癌及 IV 期患者者中 TUBB3 高表达^[8]。对于多家文献报道的这些差异,原因应该是多方面的,种族、标本量、标本来源、检测方法、治疗因素等的不同都可能对此存在影响,有待于今后大宗的研究及荟萃分析进行解释。

肺癌化疗疗效受许多耐药机制的影响,为多基因、多步骤综合作用的结果。本研究中,用 Spearman 秩相关分析术后肿瘤组织中 5 种基因 mRNA 表达两两间的关系。发现 BRCA1 mRNA 表达与 TYMS、TUBB3 mRNA 表达间有统计学关联性 ($P=0.040$, $P=0.041$);TYMS mRNA 表达与 RRM1、TUBB3 mRNA 表达间有统计学关联性 ($P=0.000$, $P=0.011$);RRM1 mRNA 表达与 TUBB3 mRNA 表达间有统计学关联性 ($P=0.001$)。Saviozzi 等^[9]对 50 例 NSCLC 患者术后肿瘤组织及配对的癌旁正常肺组织中 30 个基因 mRNA 表达水平进行检测分析,发现肿瘤组织中相

同修复途径中的基因 mRNA 表达存在相关性:DB-SR(BRCA1-BRCA2, BRCA1-XRCC3, BRCA1-XRCC2, BRCA2-XRCC3, BRCA2-XRCC2, BRCA1-XRCC5, 均 $P<0.01$),PRR (UBE2A-UBE2B, $P<0.01$),REP pathways(RRM1-TYMS, RRM2-TYMS, 均 $P<0.01$)。在原发的 NSCLC 中,有研究发现 RRM1 与 ERCC1 在表达上有着明显的相关性,支持了 RRM1 在 DNA 修复中起着调节 DNA 合成的关键作用^[10]。也有研究发现 ERCC1、RRM1 和 BRCA1 表达之间有着密切的相关性^[11]。可见不仅发现肿瘤组织中相同修复途径中的基因 mRNA 表达存在相关性,不同修复途径中的基因 mRNA 亦存在相关性,可能与多药耐药机制有关,有待进一步研究。

本研究所有患者原发肿瘤组织中 ERCC1、TUBB3 mRNA 表达与化疗疗效间有统计学关系 ($P=0.019$, $P=0.001$),偏低表达者化疗效果较好;而其他基因 mRNA 表达未显出与化疗疗效具有统计学关系。进一步对 24 例行铂类/抗微管类化疗的患者进行分析,发现 RRM1 mRNA 及 TUBB3 mRNA 表达与抗微管类/铂类化疗疗效间有明显的关系 ($P=0.039$, $P=0.000$),偏低表达者对化疗效果较好。本研究中新辅助化疗全部基于含铂二药方案,疗效 CR1 例 (3.3%),PR13 例 (43.3%),SD16 例 (53.3%)。原发肿瘤组织中基因 ERCC1 mRNA 低表达的患者对含铂类药物疗效较好,与许多研究结果相吻合^[12-13];在 24 例行抗微管类/铂类方案患者中,原发肿瘤组织中 TUBB3 mRNA 低表达的患者化疗疗效明显,与许多研究相吻合^[7-8],同时还发现这 24 例患者原发肿瘤中 RRM1 mRNA 低表达者化疗效果较好,可能与 RRM1 mRNA 表达与 TUBB3 mRNA 表达明显相关有关,有研究对 RRM1 低表达的患者用多西他赛/吉西他滨化疗比在 RRM1 高表达中获得较高的 ORR (60% vs. 14.2%),PFS(9.9 个月 vs. 2.3 个月)和 OS (15.4 个月 vs. 3.6 个月)^[14]。由于这 24 例患者占了所有入组患者的 80%,所以可能影响了总体,使总体的统计结果也显示出化疗疗效与 TUBB3 mRNA 低表达相关。BRCA1 及 TYMS mRNA 的表达未在本研究中发现与化疗疗效相关,可能是由于病例数较少,化疗方案分配不均,有待今后前瞻性的进一步研究。

Ⅲ A-N2 期 NSCLC 属局部晚期肺癌,单纯手术

或保守治疗效果均不理想,术后 5 年生存率约 23%^[15]。近来的研究数据显示局部晚期 NSCLC 患者术前行化/放疗可提高生存率^[16-17]。但在行新辅助化疗的一些 NSCLC 患者中,有一小部分仅通过手术即可治愈,若术前化疗无效而肿瘤进展,会延误治疗,增加手术难度,这就暴露了传统经验化疗的弊端。虽然目前已有不少分子指标可能对预测肿瘤药物治疗敏感性有一定的价值,但是在新辅助化疗中,结合目前指导个体化治疗的分子生物学指标对肿瘤生物学行为影响的研究较少。本研究通过小样本回顾性分析个体化基因 mRNA 表达对新辅助化疗指导是可行的,但临床应用要注意各基因之间的相关性,同时需结合患者自身的临床病理特征,综合进行评估分析来选择用药方案。为此,今后仍需大样本的临床前瞻性研究来提供更可靠的试验数据,这是广大肿瘤医生努力的方向。

参 考 文 献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] 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): 89-104.
- [3] Wächters FM, Wong LS, Timens W, et al. ERCC1, hRad51, and BRCA1 protein expression in relation to tumour response and survival of stage III/IV NSCLC patients treated with chemotherapy [J]. Lung Cancer, 2005, 50(2): 211-219.
- [4] Hwang IG, Ahn MJ, Park BB, et al. ERCC1 expression as a prognostic marker in N2(+) non-small-cell lung cancer patients treated with platinum-based neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy [J]. Cancer, 2008, 113(6): 1379-1386.
- [5] Ceppi P, Volante M, Saviozzi S, et al. Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase [J]. Cancer, 2006, 107(7): 1589-1596.
- [6] Righi L, Papotti MG, Ceppi P, et al. Thymidylate synthase but not excision repair cross-complementation group 1 tumor expression predicts outcome in patients with malignant pleural mesothelioma treated with pemetrexed-based chemotherapy [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(9): 1534-1539.
- [7] Sève P, Lai R, Ding K, et al. Class III β -tubulin expression and benefit from adjuvant cisplatin/vinorelbine chemotherapy in operable non-small cell lung cancer: analysis of NCIC JBR.10 [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(3): 994-999.
- [8] Sève P, Dumontet C. Is class III beta-tubulin a predictive factor in patients receiving tubulin-binding agents? [J]. Lancet Oncol, 2008, 9(2): 168-175.
- [9] Saviozzi S, Ceppi P, Novello S, et al. Non-small cell lung cancer exhibits transcript overexpression of genes associated with homologous recombination and DNA replication pathways [J]. Cancer Res, 2009, 69(8): 3390-3396.
- [10] Ceppi P, Volante M, Novello S, et al. ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine [J]. Ann Oncol, 2006, 17(12): 1818-1825.
- [11] Rosell R, Skrzypski M, Jassem E, et al. BRCA1: a novel prognostic factor in resected non-small-cell lung cancer [J]. PLoS One, 2007, 2(11): e1129.
- [12] Olausson 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.
- [13] 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.
- [14] Souglakos J, Boukovinas I, Taron M, et al. Ribonucleotide reductase subunits M1 and M2 mRNA expression levels and clinical outcome of lung adenocarcinoma patients treated with docetaxel/gemcitabine [J]. Br J Cancer, 2008, 98(10): 1710-1715.
- [15] Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer [J]. Chest, 1997, 111(6): 1710-1717.
- [16] Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, et al. Role of preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a meta-analysis [J]. Lung Cancer, 2006, 54(3): 325-329.
- [17] Riquet M, Mordant P, Fabre-Guillevin E, et al. Long-term survival with surgery as part of a multimodality approach for N3 lung cancer [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2013, 44(6): 1117-1122.

(责任编辑: 冉明会)