

乳腺癌易感基因 1 与 β -微管蛋白 III 在晚期非小细胞肺癌中的表达及其与铂类疗效的关系

黄若安(海军总医院肿瘤诊疗中心,北京 100048)

【摘要】 目的 探讨人类乳腺癌易感基因(BRCA1)与 β -微管蛋白 III(TUBB3)在晚期非小细胞肺癌中的表达,以及两种指标与铂类药物治疗效果的相关性。**方法** 选取海军总医院肿瘤诊疗中心 2012 年 1 月至 2014 年 1 月收治的晚期非小细胞肺癌患者 72 例,采用免疫组化法检测所有患者的 TUBB3 与 BRCA1 水平,并给予铂类药物开展化疗治疗,观察两种检验指标与临床治疗效果的相关性。**结果** TUBB3 高表达者 34 例,占 47.2%,BRCA1 高表达者 25 例,占 34.7%。TUBB3 不同表达水平的患者治疗有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$),BRCA1 低表达患者的治疗有效率(68.1%)高于高表达患者(28.0%),组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 给予晚期非小细胞肺癌患者铂类化疗,其治疗效果与 TUBB3 的表达无明显关联,但与 BRCA1 的表达存在相关性。

【关键词】 晚期非小细胞肺癌; 铂类; 乳腺癌易感基因 1; β -微管蛋白 III

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.05.042 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)05-0680-02

肺癌是全球范围内的多发恶性肿瘤之一,也是引发患者死亡的最主要原因之一^[1]。非小细胞肺癌是该疾病最为常见的类型,其发病人数约占全部肺癌患者的 80%以上^[2-4]。由于该病缺乏明显的早期表现,且病程进展十分迅速,多数患者一经发现便已进入中晚期,因此丧失了手术治疗的机会,多以化疗作为首选方案^[5]。铂类化疗自 20 世纪 90 年代出现以来便受到临床医师的广泛认可,但由于耐药性的原因,其治疗效果仍存在较多的争议^[6]。大量学者表示,紫杉类耐药与 β -微管蛋白 III(TUBB3)的表达存在关联^[7];此外,部分学者也表示,铂类的耐药状况与人类乳腺癌易感基因 1(BRCA1)的表达存在相关性。为进一步改善临床治疗效果,本研究对采用铂类化疗的 72 例晚期非小细胞肺癌患者开展了 BRCA1 与 TUBB3 的临床检测,并将治疗效果与指标表达情况进行比较。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2014 年 1 月本院收治的晚期非小细胞肺癌患者 72 例,其中男 51 例,女 21 例;年龄 40~78 岁,平均(62.8 $\pm$ 11.2)岁;鳞癌 37 例,腺癌 35 例;根据肺癌 TNM 分期,其中 III B 期 34 例,IV 期 38 例。所有患者均经病理活检确诊。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均采用化疗方式开展临床治疗,选用培美曲塞(500 mg/m²,d1)联合奈达铂(75 mg/m²,d1),或吉西他滨(1 250 mg/m²,d1,d8)联合奈达铂(75 mg/m²,d1)。每个治疗周期包含 21 d,持续治疗 6 个周期。针对选用培美曲塞的患者在化疗前后均给予地塞米松药物,以避免严重的皮肤不良反应的发生。

1.2.2 检测方法 采用福州迈新生物技术公司提供的 BRCA1 与 TUBB3 单克隆抗体。首先将收集的标本进行切片处理,厚度为 5 μ m,切片后给予 2 h 烘烤完成标本制作。应用

免疫组化法,常规开展水化、脱蜡、修复、一抗等措施,经 30 min 低温烘烤后保存于 4 $^{\circ}$ C 环境中。培育一晚后再行二抗、显色、封片等措施,最后应用显微镜观察 TUBB3 与 BRCA1 的表达。

1.2.3 标准判定 (1)疗效评价标准^[8]:采用实体瘤相关标准对本组患者开展疗效评定。①完全缓解,即治疗后影像学检查表现为病灶完全消失 1 个月以上;②部分缓解,即治疗后检查提示病灶组织体积缩小低于或等于 50%,且持续表现时间在 1 个月以上;③稳定,即治疗后病灶组织体积缩小小于 50%或增大;④进展,即治疗后病灶组织体积增大 25%以上或存在新发病灶。治疗有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/患者总例数 $\times$ 100%。(2)检验标准:BRCA1 检测中如标本细胞核中存在明显的棕黄色颗粒即为阳性;TUBB3 检测中如标本细胞质中存在明显的棕黄色沉着即为阳性。表达情况的判定以标本的阳性细胞百分数与阳性染色强度为标准,其中阳性细胞百分数中 0 分表示阳性细胞所占百分比在 10%以下,1 分表示百分比为 10%~25%,2 分表示百分比为 26%~50%,3 分表示百分比在 50%以上;而阳性染色强度中 0 分表示标本无着色,1 分表示淡黄色,2 分表示黄色,3 分表示棕黄色。以两种标准积分情况相加来判定表达状况,高表达者大于或等于 4 分,低表达者小于或等于 3 分。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计学软件进行数据处理与统计学分析,计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两指标不同表达水平患者一般临床资料比较 72 例患者,TUBB3 高表达者 34 例,占 47.2%;BRCA1 高表达者 25 例,占比 34.7%。TUBB3 及 BRCA1 的高表达与低表达组性别、年龄、肿瘤类型及 TNM 分期等一般临床资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两指标不同表达水平患者一般临床资料比较[n(%)]

指标	表达水平	n	性别		年龄(岁)		肿瘤类型		TNM 分期	
			男	女	>60	$\leq$ 60	鳞癌	腺癌	III B 期	IV 期
TUBB3	高表达	34	24(33.3)	10(13.9)	22(30.6)	12(16.6)	18(25.0)	16(22.2)	18(25.0)	16(22.2)
	低表达	38	27(37.5)	11(15.3)	23(31.9)	15(20.9)	19(26.4)	19(26.4)	16(22.2)	22(30.6)
BRCA1	高表达	25	18(25.0)	7(9.7)	17(23.6)	8(11.1)	12(16.6)	13(18.1)	9(12.5)	16(22.2)
	低表达	47	33(45.8)	14(19.5)	31(43.1)	16(22.2)	25(34.7)	22(30.6)	25(34.7)	22(30.6)

表 2 两指标不同表达水平患者的疗效比较[n(%)]

指标	表达水平	n	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	有效率
TUBB3	高表达	34	9(26.5)	9(26.5)	9(26.5)	7(20.6)	18(52.9)
	低表达	38	10(26.3)	9(23.7)	11(28.9)	8(21.0)	19(50.0)
BRCA1	高表达	25	3(12.0)	4(16.0)	10(40.0)	8(32.0)	7(28.0)
	低表达	47	15(31.9)	17(36.2)	10(21.3)	5(10.6)	32(68.1) ^a

注:与同组高表达患者比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 两指标不同表达水平患者的疗效比较 不同 TUBB3 表达水平的患者治疗有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$); BRCA1 低表达患者的治疗有效率高于高表达患者,比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

3 讨 论

铂类化疗是当前治疗非小细胞肺癌的首选方式,该类化疗药物能够有效地作用于病变 DNA 并对其正常复制产生抑制效果,进而改善恶性肿瘤患者的疾病程度^[9-11]。相关临床研究显示, BRCA1 基因存在一定程度的抑癌作用,主要通过 DNA 修复来发挥效果^[12]。有学者研究表明, BRCA1 低表达患者铂类化疗后的疗效优于高表达患者,进而提出 BRCA1 的表达状况与化疗效果密切相关^[13]。另外, TUBB3 与紫杉类化疗效果的相关性研究较多,部分学者认为该基因能够提高抗微管类药物的敏感程度,进而表示该指标的表达与铂类耐药性存在一定的关联^[14-16]。

本研究针对 72 例晚期非小细胞肺癌患者实施了铂类化疗方案,并分别开展 TUBB3 与 BRCA1 基因的相关检测。结果显示,经铂类化疗后 TUBB3 高表达患者的治疗有效率为 52.9%,低表达患者为 50.0%,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。而铂类化疗后 BRCA1 高表达患者的治疗有效率为 28.0%,低表达患者的有效率为 68.1%,前者低于后者,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。表明 TUBB3 表达与铂类化疗效果并不存在明显的相关性,在该类化疗药物治疗下 TUBB3 的检测对预后不具有预测价值;而 BRCA1 的表达与铂类化疗效果相关,低表达患者的疗效更好。综合疗效观察可明确判定以铂类化疗药物治疗晚期非小细胞肺癌,患者 TUBB3 的不同表达水平并不会明显影响其临床疗效,但 BRCA1 与患者铂类化疗疗效存在密切的相关性,针对 BRCA1 低表达患者宜采用该种化疗方案,以提高预后效果。

综上所述,采用铂类化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌时,其治疗效果与 TUBB3 的表达无明显关系,但与 BRCA1 的表达存在相关性,可指导临床医师针对 BRCA1 低表达患者考虑铂类化疗,以提高治疗效果。

参考文献

[1] 房丽,王玲玲,汪红阳,等.百合固金汤联合同步放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].陕西中医,2014,35(4):467-469.

[2] 马璀璨.非小细胞肺癌术后 CEA,CYFRA21-1 和 TNF 联合检测的临床意义[J].牡丹江医学院学报,2007,27(3):28-30.

[3] 徐世明,刘燕.晚期非小细胞肺癌 NP 方案同步放化疗疗效观察[J].医学检验与临床,2012,23(2):9-10.

[4] 崔娣,胡晓冬,夏清青.中药联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效及对患者生存期的影响[J].环球中医药,2014,7(3):219-222.

[5] 解明然,徐世斌,梅新宇,等.淋巴结清扫数目对无淋巴结转移非小细胞肺癌患者预后的影响[J].中国肿瘤临床,2014,41(7):439-443.

[6] Kang S,Sun HY,Zhou RM,et al. DNA repair gene associated with clinical outcome of epithelial ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy[J]. Asian Pac J Cancer Prey,2013,14(2):941-946.

[7] Zhang HL,Ruan L,Zheng LM,et al. Association between class III β -tubulin expression and response to paclitaxel/vinorelbine-based chemotherapy for non-small cell lung cancer:a meta-analysis[J]. Lung Cancer,2012,77(1):9-15.

[8] 尹梅,赖寒,罗朝朗,等.吉西他滨单药治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].肿瘤药学,2014,4(3):197-200.

[9] 孙洪禹.培美曲塞二钠联合铂类二线治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J].内蒙古民族大学学报:自然科学版,2013,20(6):710-711.

[10] 刘琼,黄昌杰,黄文锋,等.晚期非小细胞肺癌组织中 LRP 表达与铂类耐药性及预后的相关性研究[J].中国临床新医学,2014,7(1):1-4.

[11] 贾艳妹.紫杉醇联合铂类药物治疗晚期非小细胞肺癌的效果观察[J].中国医药指南,2014,12(4):137-138.

[12] 张莉,刘婷,张建清.多项肿瘤标记物的检测与晚期非小细胞肺癌化疗及预后的关系[J].中华肿瘤杂志,2011,33(3):212-216.

[13] 单利,韩志刚,刘莉,等.晚期非小细胞肺癌 ERCC1 和 BRCA1 的表达及与顺铂耐药性的临床研究[J].肿瘤,2009,29(6):571-574.

[14] Kaira K,Takahashi T,Murakami H,et al. The role of β III-tubulin in non-small cell lung cancer patients treated by taxane-based chemotherapy[J]. Int J Clin Oncol,2013,18(3):371-379.

[15] 崔海靖,窦珊珊,张秀霞,等. TUBB3mRNA 表达对紫杉醇化疗晚期非小细胞肺癌患者疗效的影响[J].现代生物医学进展,2013,13(25):4881-4884.

[16] 刘海涛,陈余清,李殿明,等. RRM1、 β -Tubb3、ERCC1 表达在 III b/IV 期非小细胞肺癌个体化治疗中的研究[J].蚌埠医学院学报,2013,38(12):1541-1544.