

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00117

ERCC1、XPD 和 BRCA1 基因多态与晚期非小细胞肺癌患者铂类药物化疗效果的相关性

苏彤^{1△}, 赵立军^{2△}, 常文军¹, 王国萍¹, 何永超¹, 孙沁莹², 张宏伟¹, 李强², 曹广文^{1*}

1. 第二军医大学基础部流行病学教研室, 上海 200433

2. 第二军医大学长海医院呼吸内科, 上海 200433

[摘要] **目的** 探讨核苷酸切除修复系统(NER)的3个重要基因切除修复交叉互补基因1(ERCC1)、着色性干皮病基因D(XPD)和乳腺癌易感基因1(BRCA1)的单核苷酸多态性(SNPs)与晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者铂类药物化疗效果的相关性。**方法** 对124例接受含铂类药物化疗的晚期NSCLC患者进行临床疗效评价。采用TaqMan探针法对ERCC1 Asn118Asn(rs11615)、XPD Lys751Gln(rs13181)和BRCA1 Ser1613Gly(rs1799966)进行基因型分析。比较不同基因型与铂类药物化疗效果的关系。**结果** BRCA1 Ser1613Gly遗传多态与铂类药物化疗临床受益显著相关($P=0.014$),携带Gly等位基因的患者临床受益率明显高于野生型患者($P=0.006$)。没有发现ERCC1 Asn118Asn和XPD Lys751Gln与临床受益的相关性。这3个基因多态存在一定联合作用,携带变异等位基因(ERCC1 T, XPD Gln和BRCA1 Gly)的数目越多,化疗临床受益率越高($P=0.036$)。**结论** NER系统中的BRCA1 Ser1613Gly遗传多态与晚期NSCLC患者铂类药物化疗临床受益相关,联合分析多个基因的SNPs可能对指导化疗药物的选择更有帮助。

[关键词] 单核苷酸多态性;ERCC1;XPD;BRCA1;非小细胞肺癌;化疗

[中图分类号] R 734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)02-0117-06

Relationship of ERCC1, XPD, and BRCA1 polymorphisms with efficacy of platinum-based chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer

SU Tong^{1△}, ZHAO Li-jun^{2△}, CHANG Wen-jun¹, WANG Guo-ping¹, HE Yong-chao¹, SUN Qin-ying², ZHANG Hong-wei¹, LI Qiang², CAO Guang-wen^{1*}

1. Department of Epidemiology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Respiratory Medicine, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship of excision repair cross-complementing 1 (ERCC1), xeroderma pigmentosum group D (XPD), and breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) polymorphisms with the efficacy of platinum-based chemotherapy for treatment of the patients with advanced non-small cell lung cancer. **Methods** A total of 124 patients with advanced NSCLC were routinely treated with platinum-based chemotherapy, and their clinical responses were evaluated. ERCC1 Asn118Asn(rs11615), XPD Lys751Gln(rs13181) and BRCA1 Ser1613Gly(rs1799966) of the patients were genotyped using the TaqMan method. The association of ERCC1 Asn118Asn, XPD Lys751Gln and BRCA1 Ser1613Gly polymorphisms with the patient responses was analyzed using unconditional logistic regression model. **Results** It was found that the BRCA1 Ser1613Gly polymorphism was significantly correlated with clinical benefit ($P=0.014$). Patients carrying Gly allele had better clinical benefit than patients with wildtype allele ($P=0.006$). No significant association was found between ERCC1 and XPD polymorphisms with clinical benefit. Furthermore, we found that the three SNPs in NER (nucleotide excision repair) could work together. More variant alleles (ERCC1 T, XPD Gln and BRCA1 Gly) was associated with better clinical benefit ($P=0.036$). **Conclusion** The BRCA1 Ser1613Gly polymorphism of NER is associated with the clinical benefit of NSCLC patients receiving platinum-based chemotherapy. Analysis of SNPs of more genes may help to guide drug choosing for chemotherapy.

[Key words] single nucleotide polymorphism; ERCC1; XPD; BRCA1; non-small-cell lung cancer; chemotherapy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(2): 117-122]

[收稿日期] 2009-09-01 **[接受日期]** 2009-11-15

[基金项目] 上海市登山计划重大课题(06DZ19503). Supported by Mountain Climbing Project of Shanghai Municipality(06DZ19503).

[作者简介] 苏彤, 助教. E-mail: sutong-2006@163.com

△ 共同第一作者(Co-first authors).

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81871060, E-mail: gcao@smmu.edu.cn

我国是肺癌的高发国家,近10年肺癌已占据男女恶性肿瘤发病率的第一位和第二位。其中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌总发病率的85%^[1]。由于大部分患者确诊时已属中晚期,失去了手术的机会,因此化疗成为主要的治疗方式。目前临床上常用的化疗方案是以铂类药物为基础,联合吉西他滨、紫杉烷类或长春碱类药物治疗。这些含铂方案在治疗效果方面没有显著差异,药物反应率30%~40%,中位生存时间8~10个月,1年生存率仅有30%~40%^[2]。化疗失败的主要原因是肿瘤产生耐药性。

铂类药物进入肿瘤细胞后与DNA结合,形成铂-DNA加合物,导致DNA链间或链内交联,引起DNA复制障碍,抑制肿瘤细胞分裂,诱导细胞凋亡。DNA修复系统能够清除铂-DNA加合物,恢复DNA的完整性,从而导致耐药性的产生。DNA修复途径包括切除修复、同源重组修复、错配修复等多种,其中核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)是DNA修复的主要途径,包括20多种酶的协同作用,其在遗传学上可以分为2个亚途径:总体基因组修复(global genome NER, GG-NER)和转录耦合修复(transcription-coupled NER, TC-NER)。NER功能有缺陷的肿瘤患者对铂类药物较敏感。切除修复交叉互补基因1(excision repair cross-complementing 1, ERCC1)和着色性干皮病基因D(xeroderma pigmentosum group D, XPD)是GG-NER中密切相关的2个基因,XPD基因产物具有5'-3' DNA解旋酶活性,可以解开损伤部位的DNA双链;然后ERCC1与着色性干皮病基因F(xeroderma pigmentosum group F, XPF)形成的异源二聚体(具有5'核酸内切酶活性)可以在损伤位点15~24个核苷酸处切开DNA单链,去除损伤的DNA片段^[3]。乳腺癌易感基因1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)参与TC-NER和同源重组修复,是多种DNA修复途径的组成部分,其mRNA的表达与ERCC1 mRNA的表达密切相关^[4]。目前发现ERCC1 Asn118Asn(rs11615)^[5]、XPD Lys751Gln(rs13181)^[6]和BRCA1 Ser1613Gly(rs179966)^[7]单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)可能与基因功能改变有关,但研究结果并不一致。本研究对124例采用含铂方案化疗的晚期NSCLC患者的近期疗效进行了评价,并分别检测了这3个基因多态位点,探讨这3个基因多态与铂类

药物治疗效果的关系,以期为临床化疗方案的选择提供依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象 124例初治晚期NSCLC患者来自2007~2008年第二军医大学长海医院呼吸内科住院患者,所有患者经病理学检查确诊。患者年龄30~76岁,中位年龄57岁;男性85例(68.5%),女性39例(31.5%),均为中国汉族人。其中腺癌69例(55.6%),鳞癌44例(35.5%),腺鳞癌3例(2.4%),大细胞癌及未分类癌共8例(6.5%)。ⅢA期患者21例(16.9%),ⅢB期25例(20.20%),Ⅳ期78例(62.9%)。所有患者均经CT扫描证实具有可测量的肿瘤病灶。血常规、肝肾功能正常,心电图无明显异常。化疗前PS评分0~1分为117例(94.4%),≥2分为7例(5.6%)。

1.2 化疗方案及临床疗效评价 124例患者均接受以顺铂(cisplatin, DDP)或卡铂(carboplatin, CBP)为主的方案化疗。43例(34.7%)采用DDP/CBP加吉西他滨(gemcitabine, GEM)治疗,64例(51.6%)采用DDP/CBP加紫杉醇(paclitaxel, TAX)或多西紫杉醇(docetaxel, DOC)。12例(9.7%)采用DDP/CBP加长春瑞滨(vinorelbine, NVB)。5例(4.0%)采用DDP加培美曲塞二钠(pemetrexed disodium, PEM)。具体用量为:DDP 75 mg/m²,第1天,或CBP曲线下面积(AUC)等于5~6 g,第1天;GEM 1 250 mg/m²,第1、8天;TAX 135~175 mg/m²,第1天(维持3 h),或DOC 75 mg/m²,第1天(维持1 h);NVB 25 mg/m²,第1、8天;PEM 500 mg/m²,第1天。所有药物均经静脉滴注。所有患者均为初治,上述各方案每3~4周为1个周期,每个患者治疗2个周期后参照WHO实体瘤疗效评定标准进行疗效评价,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progression disease, PD)。所有患者评估时间一致,如出现CR、PR和SD为临床受益^[8],继续同方案化疗2个疗程,如为PD,则更改治疗方案。

1.3 DNA提取和基因型分析 所有患者均在化疗前抽取静脉血2 ml,置乙二胺四乙酸钠抗凝管。用血液基因组DNA提取试剂盒(TIANGEN, DP319)提取白细胞DNA, DNA置-20℃低温冰箱保存备用。采用TaqMan探针法进行基因型分析。引物和

探针由上海基康生物技术有限公司设计合成(表1)。PCR反应体系为20 μ l:含2 \times Premix Ex TaqTM (TaKaRa, DRR039A) 10.0 μ l, 10 μ mol/L 引物和探针(forward primer, reverse primer, FAM probe, HEX probe)各0.4 μ l, 基因组DNA 2.0 μ l, 超纯水

6.4 μ l。在LightCycler480 荧光定量PCR仪上反应:95 $^{\circ}$ C预变性10 s后,于95 $^{\circ}$ C 10 s、60 $^{\circ}$ C 30 s进行40个循环,仪器自动收集荧光信号,给出SNP分型结果。为确保基因分型的准确性,随机挑选40个样本(32.26%)重复实验,结果与第一次一致。

表1 基因型分析所用引物和探针序列
Tab 1 Primers and probes for genotyping

Gene	SNP ID	Variation (amino acid change)	Primer (forward and reverse, 5'-3')	Probe (5'-3')
ERCC1	rs11615	C→T	GTCATCCCTATTGATGGCTTCTG	FAM-TCGTGCGCAACGTGCCCT-TAMRA
		(Asn118Asn)	GGGAATTACGTCGCCAAATTC	HEX-TCGTGCGCAATGTGCCCTG-TAMRA
XPD	rs13181	A→C	AGTCACCAGGAACCGTTTATGG	FAM-CTATCCTCTTCAGCGTC-MGB
		(Lys751Gln)	TCTGTTCTCTGCAGGAGGATCA	HEX-TCCTCTGCAGCGTC-MGB
BRCA1	rs1799966	A→G	ATACCATCTCAACCTCTGCATTG	FAM-TCTGCCAGAGTCCAGCTGCTG-TAMRA
		(Ser1613Gly)	CCCTGCTCACACTTTCTCCA	HEX-CTGCCAGGGTCCAGCTGCT-TAMRA

1.4 统计学处理 采用SPSS 16.0软件,以 χ^2 或Fisher精确检验比较各基因型在不同疗效组之间分布的差异。以比值比(OR)及95%CI表示各基因型以及3个多态联合与治疗效果的关系。所有的统计检验均为双侧概率检验。OR值及95%CI以非条件Logistic回归模型计算,并经患者年龄、性别、组织类型、临床分期和化疗方案校正。

2 结果

2.1 基因型分布 ERCC1、XPD 和 BRCA1 的基因型分布频率见表2。

表2 ERCC1、XPD 和 BRCA1 的基因型分布
Tab 2 Distribution of ERCC1, XPD,
and BRCA1 polymorphisms

Genotype	Patient [n(%)]	Allelic frequency
ERCC1(Asn118Asn)		C 0.71 T 0.29
C/C	67(54.0)	
C/T	43(34.7)	
T/T	14(11.3)	
XPD(Lys751Gln)		A(Lys) 0.91 C(Gln) 0.09
A/A(Lys/Lys)	103(83.1)	
A/C(Lys/Gln)	20(16.1)	
C/C(Gln/Gln)	1(0.8)	
BRCA1(Ser1613Gly)		A(Ser) 0.65 G(Gly) 0.35
A/A(Ser/Ser)	48(38.7)	
A/G(Ser/Gly)	65(52.4)	
G/G(Gly/Gly)	11(8.9)	

(C/T)、突变型(T/T)分别占54.0%、34.7%、11.3%,C等位基因频率为71%,T等位基因频率为29%。XPD(Lys751Gln)的野生型(Lys/Lys)、杂合型(Lys/Gln)、突变型(Gln/Gln)分别占83.1%、16.1%、0.8%,Lys等位基因频率为91%,Gln等位基因频率为9%。BRCA1(Ser1613Gly)的野生型(Ser/Ser)、杂合型(Ser/Gly)、突变型(Gly/Gly)分别占38.7%、52.4%、8.9%,Ser等位基因频率为65%,Gly等位基因频率为35%。各等位基因分布符合群体遗传学Hardy-Weinberg平衡($P>0.05$),与患者的年龄、性别、组织类型和临床分期无关。

2.2 基因多态性与化疗效果 124例晚期NSCLC患者中,采用以铂类为主的方案化疗2~4个周期后,35例(28.2%)PR,48例(38.7%)SD,41例(33.1%)PD,无CR。总体临床受益率即化疗有效率(CR+PR+SD)为66.9%。

NER系统中ERCC1、XPD和BRCA1遗传多态单独与化疗临床受益的关系见表3。BRCA1基因野生型(Ser/Ser)、杂合型(Ser/Gly)、突变型(Gly/Gly)的临床受益率分别是52.1%、78.5%、63.6%,3组比较有统计学差异($P=0.014$),杂合型的临床受益率明显高于野生型,其化疗有效性为野生型的3.74倍(95%CI=1.54~9.07, $P=0.004$)。携带Gly等位基因(Ser/Gly+Gly/Gly)的临床受益率为76.3%,显著高于野生型,其化疗有效性为野生型的3.25倍(95%CI=1.41~7.52, $P=0.006$)。没有发现ERCC1(Asn118Asn)和XPD(Lys751Gln)遗传多态与化疗临床受益有显著相关,ERCC1基因野生型(C/C)、杂合型(C/T)、突变型

ERCC1(Asn118Asn)的野生型(C/C)、杂合型

(T/T) 的临床受益率分别是 65.7%、72.1%、57.1%,3 组比较差异没有统计学意义($P=0.523$)。XPD 基因野生型(Lys/Lys)和携带 Gln 等位基因

(Lys/Gln+Gln/Gln)的临床受益率分别是 67.0%和66.7%,差异无统计学意义($P=0.667$)。

表 3 ERCC1、XPD 和 BRCA1 各基因型与化疗临床受益的相关性

Tab 3 Associations of ERCC1, XPD, and BRCA1 genotype frequencies with clinical benefit of chemotherapy

Genotype	CR+PR+SD(%)	PD(%)	OR* (95%CI)	P*
ERCC1(Asn118Asn)				
C/C	44(65.7)	23(34.3)	1.00	0.523
C/T	31(72.1)	12(27.9)	1.64(0.673-4.00)	0.275
T/T	8(57.1)	6(42.9)	1.00(0.29-3.51)	0.996
C/T+T/T	39(68.4)	18(31.6)	1.44(0.64-3.25)	0.378
XPD(Lys751Gln)				
A/A(Lys/Lys)	69(67.0)	34(33.0)	1.00	0.769
A/C(Lys/Gln)	14(70.0)	6(30.0)	1.51(0.50-4.54)	0.468
C/C(Gln/Gln)	0(0.0)	1(100.0)	-	1.000
A/C+C/C(Lys/Gln+Gln/Gln)	14(66.7)	7(33.3)	1.26(0.44-3.62)	0.667
BRCA1(Ser1613Gly)				
A/A(Ser/Ser)	25(52.1)	23(47.9)	1.00	0.014
A/G(Ser/Gly)	51(78.5)	14(21.5)	3.74(1.54-9.07)	0.004
G/G(Gly/Gly)	7(63.6)	4(36.4)	1.64(0.39-7.00)	0.503
A/G+G/G(Ser/Gly+Gly/Gly)	58(76.3)	18(23.7)	3.25(1.41-7.52)	0.006

PR:Partial response; SD:Stable disease; PD:Progressive disease. * Adjusted for age,gender,histology,clinical stage,and chemotherapy regimen

2.3 基因多态的联合与化疗效果 NER 系统中 3 个基因多态联合在晚期 NSCLC 患者化疗效果评价中的作用见表 4。分别携带 3 个基因多态中 0 个、1 个、≥2 个变异等位基因(ERCC1 T、XPD Gln 和 BRCA1 Gly)的化疗临床受益率分别是 48.0%、72.1%、71.4%,具有统计学差异($P=0.036$)。与携带 0 个变异等位基因(即 3 个基因均为野生型)的患者相比,携带 1 个、≥2 个变异等位基因者化疗临

床受益率逐步提高,分别为野生型患者的 4.57 倍(95%CI=1.37~15.24, $P=0.013$)和 6.11 倍(95%CI=1.69~22.16, $P=0.006$)。将携带 ≥2 个变异等位基因进一步分为携带 2 个变异等位基因和携带 ≥3 个变异等位基因两组,分析得出携带 2 个变异等位基因者比携带 1 个变异等位基因者化疗临床受益率进一步提高,为野生型患者的 5.28 倍(95%CI=1.62~17.17, $P=0.006$)。

表 4 核苷酸切除修复系统基因多态联合与化疗临床受益

Tab 4 Association of single or combined NER genetic polymorphisms with clinic benefit of chemotherapy

ERCC1, XPD, or BRCA1	CR+PR+SD(%)	PD(%)	OR* (95%CI)	P*
0 variant	12(48.0)	13(52.0)	1.00	0.036
1 variant allele	31(72.1)	12(27.9)	4.57(1.37-15.24)	0.013
≥2 variant alleles	40(71.4)	16(28.6)	6.11(1.69-22.16)	0.006
2 variant alleles	27(73.0)	10(26.0)	5.28(1.62-17.17)	0.006
≥3 variant alleles	13(68.4)	6(31.6)	4.13(1.00-17.08)	0.050

* Adjusted for age,gender,histology,clinical stage,and chemotherapy regimen

3 讨论

铂类药物(包括 DDP、CBP 和 L-OHP)是目前临床治疗晚期 NSCLC 的一线用药。然而,在采用相同化疗方案和相同药物剂量的情况下,化疗效果

却不尽相同。个体遗传素质的不同导致化疗效果的差异,因此,根据患者的遗传学特点选择合理的个体化治疗方案是肺癌治疗的关键^[9]。

本研究对 3 个基因多态单独分析的结果表明, BRCA1 Ser1613Gly 和铂类药物化疗临床受益显著

相关,杂合型和携带 Gly 变异等位基因的患者化疗临床受益率(78.5%和76.3%)明显高于野生型患者(52.1%),其化疗有效性分别是野生型患者的3.74倍(95%CI=1.54~9.07, $P=0.004$)和3.25倍(95%CI=1.41~7.52, $P=0.006$)。铂类药物通过与肿瘤细胞的DNA结合形成铂-DNA加合物,影响肿瘤细胞DNA的复制和转录,从而杀伤肿瘤细胞。体内铂-DNA加合物水平越高,化疗效果越好,生存期越长^[10]。NER系统能够修复铂类引起的DNA损伤,其修复能力是一柄“双刃剑”,低水平的修复能力会促进肺癌的发生和术后复发,但是对铂类药物为基础的化疗敏感,不易产生耐药,而高水平的修复能力能减少术后复发,但是容易导致耐药性的产生^[11]。Rajasekaran等^[7]和Tommasi等^[11]认为BRCA1 Ser1613Gly虽然没有改变蛋白质功能域,但是它改变了转录因子的结合位点,增加了患癌症的风险。根据DNA修复能力的双向作用,我们可以推测BRCA1 Ser1613Gly降低了DNA修复能力,增加了肺癌易感性,但是同时也使肺癌患者对铂类药物为基础的联合化疗比较敏感。本研究结果证实了这一推测,携带Gly变异等位基因的患者采用含铂方案化疗效果较好,其铂类药物化疗临床受益率比野生型患者明显增高。但也有研究^[12-14]利用生物信息学等手段分析认为Ser1613Gly与BRCA1的功能改变并无相关性,这可能与研究方法不同或SNPs在人种分布上存在差异性有关。国内关于BRCA1 Ser1613Gly与晚期NSCLC患者铂类药物治疗效果关系的报道较少,尚需进一步研究。

本研究并未发现ERCC1 Asn118Asn和XPD Lys751Gln遗传多态单独与铂类药物化疗临床受益明显相关。以往有关ERCC1 Asn118Asn和XPD Lys751Gln这两个遗传多态与DNA修复能力及铂类药物疗效间关系的研究结果并不一致^[5,8,15-17]。Isla等^[5]认为ERCC1 Asn118Asn虽然是同义突变,但是可以增强ERCC1基因转录,提高ERCC1 mRNA水平,从而提高DNA修复能力,导致铂类耐药。Su等^[15]和Ryu等^[17]的研究结果与之类似,认为ERCC1 Asn118Asn野生型(C/C)患者对铂类药物较敏感,生存期更长。de las Penas等^[16]发现XPD Lys751Gln突变型(Gln/Gln)患者采用铂类药物化疗后的生存期缩短。而Tibaldi等^[8]针对65例晚期NSCLC患者的研究却认为ERCC1 Asn118Asn和XPD Lys751Gln遗传多态与铂类化疗效果和生存

期之间并无明显关联。这些研究结果的不同可能与这2个遗传多态在人群中分布频率存在差异有关。欧洲人ERCC1 T等位基因频率约为60%,XPD Gln等位基因频率能达到45%^[8],而我国人群ERCC1 T等位基因频率约为30%,XPD Gln等位基因频率只有10%左右。以往国内也有研究结果显示ERCC1 Asn118Asn和XPD Lys751Gln与肿瘤铂类药物化疗效果并不相关^[18-19]。

本研究对ERCC1 Asn118Asn、XPD Lys751Gln和BRCA1 Ser1613Gly基因多态联合在晚期NSCLC患者化疗效果评价中的作用进行分析,发现患者的铂类药物化疗临床受益与变异等位基因的数目有关,与野生型(即不携带变异等位基因)患者相比,携带1个、2个、 ≥ 2 个变异等位基因者化疗受益率逐步提高,化疗有效性分别为野生型患者的4.57倍(95%CI=1.37~15.24, $P=0.013$)、5.28倍(95%CI=1.62~17.17, $P=0.006$)和6.11倍(95%CI=1.69~22.16, $P=0.006$)。由于NER过程非常复杂,有多种基因参与其中,单纯分析某个基因多态与化疗效果的关系可能过于片面。因此,联合分析NER中的多个基因与化疗效果的关系非常必要。Stoehlmacher等^[20]和Gurubhagavatula等^[21]对肿瘤患者的XPD、ERCC1等多个基因的遗传多态进行了联合分析,结果发现变异等位基因数量与化疗效果和生存期有显著关联,提示基因间存在联合作用,联合分析多个SNPs可以用于预测临床预后和指导个体化治疗。ERCC1、XPD和BRCA1在NER系统中的作用密切相关,XPD解开受损的DNA双链,ERCC1切除损伤的DNA片段,BRCA1则通过非p53依赖的方式激活XPC等基因参与NER^[22]。我们的研究结果证明了这3个基因之间存在一定的联合作用,3个基因的SNPs联合分析可能是判断晚期NSCLC患者铂类药物化疗效果的重要指标。

综上所述,本研究发现BRCA1 Ser1613Gly与晚期NSCLC患者铂类药物化疗临床受益相关,同时联合分析多个基因的SNPs可能对指导化疗药物的选择更有帮助。本研究未发现ERCC1 Asn118Asn和XPD Lys751Gln与化疗效果的相关性,由于本研究样本量较小,需进一步扩大样本研究。深入研究DNA修复系统与肿瘤的关系,阐明特定基因多态与药物疗效的联系,将有助于真正实现NSCLC个体化治疗。

[参考文献]

- [1] Rosell R, Cobo M, Isla D, Camps C, Massuti B. Pharmacogenomics and gemcitabine[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(Suppl 5): V13-V16.
- [2] Schiller J H, Harrington D, Belani C P, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346:92-98.
- [3] Britten R A, Liu D, Tessier A, Hutchison M J, Murray D. ERCC1 expression as a molecular marker of cisplatin resistance in human cervical tumor cells[J]. *Int J Cancer*, 2000, 89:453-457.
- [4] Rosella R, Cobo M, Isla D, Miguel Sanchez J, Taron M, Altavilla G, et al. Applications of genomics in NSCLC[J]. *Lung Cancer*, 2005, 50S:S33-S40.
- [5] Isla D, Sarries C, Rosell R, Alonso G, Domine M, Taron M, et al. Single nucleotide polymorphisms and outcome in docetaxel-cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2004, 15:1194-1203.
- [6] Qiao Y, Spitz M R, Shen H, Guo Z, Shete S, Hedayati M, et al. Modulation of repair of ultraviolet damage in the host-cell reactivation assay by polymorphic XPC and XPD/ERCC2 genotypes[J]. *Carcinogenesis*, 2002, 23:295-299.
- [7] Rajasekaran R, Sudandiradoss C, Doss C G, Sethumadhavan R. Identification and in silico analysis of functional SNPs of the BRCA1 gene[J]. *Genomics*, 2007, 90:447-452.
- [8] Tibaldi C, Giovannetti E, Vasile E, Mey V, Laan A C, Nannizzi S, et al. Correlation of CDA, ERCC1, and XPD polymorphisms with response and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14:1797-1803.
- [9] Simon G R, Ismail-Khan R, Bepler G. Nuclear excision repair-based personalized therapy for non-small cell lung cancer: from hypothesis to reality [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39:1318-1328.
- [10] van de Vaart P J, Belderbos J, de Jong D, Sneeuw K C, Majoor D, Bartelink H, et al. DNA-adduct levels as a predictor of outcome for NSCLC patients receiving daily cisplatin and radiotherapy[J]. *Int J Cancer*, 2000, 89:160-166.
- [11] Tommasi S, Pilato B, Pinto R, Monaco A, Bruno M, Campana M, et al. Molecular and in silico analysis of BRCA1 and BRCA2 variants[J]. *Mutat Res*, 2008, 644:64-70.
- [12] Phelan C M, Dapic V, Tice B, Favis R, Kwan E, Barany F, et al. Classification of BRCA1 missense variants of unknown clinical significance[J]. *J Med Genet*, 2005, 42:138-146.
- [13] Tavtigian S V, Deffenbaugh A M, Yin L, Judkins T, Scholl T, Samollow P B, et al. Comprehensive statistical study of 452 BRCA1 missense substitutions with classification of eight recurrent substitutions as neutral[J]. *J Med Genet*, 2006, 43:295-305.
- [14] Carvalho M A, Marsillac S M, Karchin R, Manoukian S, Grist S, Swaby R F, et al. Determination of cancer risk associated with germ line BRCA1 missense variants by functional analysis [J]. *Cancer Res*, 2007, 67:1494-1501.
- [15] Su D, Ma S, Liu P, Jiang Z, Lü W, Zhang Y, et al. Genetic polymorphisms and treatment response in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2007, 56:281-288.
- [16] de las Penas R, Sanchez-Ronco M, Alberola V, Taron M, Camps C, Garcia-Carbonero R, et al. Polymorphisms in DNA repair genes modulate survival in cisplatin/gemcitabine-treated non-small-cell lung cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17:668-675.
- [17] Ryu J S, Hong Y C, Han H S, Lee J E, Kim S, Park Y M, et al. Association between polymorphisms of ERCC1 and XPD and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with cisplatin combination chemotherapy[J]. *Lung Cancer*, 2004, 44:311-316.
- [18] 袁 芃, 缪小平, 张雪梅, 王中华, 谭 文, 张湘茹, 等. 晚期非小细胞肺癌对铂类药物的化疗敏感性与 p53 和 p73 基因多态的关系[J]. *中华肿瘤杂志*, 2006, 28:196-199.
- [19] Booton R, Ward T, Ashcroft L, Morris J, Heighway J, Thatcher N. ERCC1 mRNA expression is not associated with response and survival after platinum-based chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2:902-906.
- [20] Stoecklacher J, Park D J, Zhang W, Yang D, Groshen S, Zahedy S, et al. A multivariate analysis of genomic polymorphisms: prediction of clinical outcome to 5-FU/oxaliplatin combination chemotherapy in refractory colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2004, 91:344-354.
- [21] Gurubhagavatula S, Liu G, Park S, Zhou W, Su L, Wain J C, et al. XPD and XRCC1 genetic polymorphisms are prognostic factors in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with platinum chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22:2594-2601.
- [22] Hartman A R, Ford J M. BRCA1 induces DNA damage recognition factors and enhances nucleotide excision repair[J]. *Nat Genet*, 2002, 32:180-184.

[本文编辑] 尹 茶