

XRCC1 单核苷酸多态性预测晚期 NSCLC 铂类药物化疗的敏感性

宋德刚¹, 刘杰¹, 王哲海¹, 宋宝², 李长征¹

Single Nucleotide Polymorphisms in XRCC1 and Clinical Response to Platin-based Chemotherapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer

SONG De-gang¹, LIU Jie¹, WANG Zhe-hai¹, SONG Bao², LI Chang-zheng¹

1. Department of Oncological Internal Medicine, Shandong Tumor Hospital, Jinan 250117, China, 2. Basic Research Center

Abstract: Objective This study examined the association between genetic polymorphisms of XRCC1 and response to cisplatin or carboplatin based chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Totally 97 patients with advanced NSCLC were routinely treated with cisplatin or carboplatin based chemotherapy, and clinical response was evaluated after 3 cycles. XRCC1 genotypes were determined by PCR-RFLP methods using DNA samples isolated from peripheral blood collected before treatment. **Results** (1) The response rate to the chemotherapy in patients with the XRCC1 194Arg/Trp genotype significantly higher than that in patients with the Arg/Arg, Trp/Trp genotype ($P < 0.05$); The XRCC1 194Trp allele carriers had higher response rate than the subjects with the Arg/Arg genotype (adjusted $OR = 3.39$, 95% $CI = 1.32 \sim 8.70$, $P < 0.05$). There was no difference of the response rate (34.6%, 27.5%, 20.0%) to chemotherapy with the 399 Arg/Arg, Arg/Gln, Gln/Gln gene type ($P > 0.05$). Furthermore, it did not appear that 194Arg/Trp and 399Arg/Arg genotypes had synergic effect on the chemotherapy efficacy. **Conclusion** Polymorphisms in the XRCC1 Arg194Trp may have significant impact on the response of NSCLC patients to platin-based chemotherapy.

Key words: Single nucleotide polymorphisms; XRCC1 gene; Non-small cell lung cancer; Chemotherapy; Drug sensitivity

摘要:目的 研究 XRCC1 单核苷酸多态性与晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)对以顺铂(cisplatin, DDP)或卡铂(carboplatin, CBP)为基础药物的化疗敏感性的关系。方法 经病理学确诊的晚期 NSCLC 患者 97 例,采用 DDP 或 CBP 为基础药物的方案化疗,3 个周期后进行疗效评价。以聚合酶链反应(PCR)结合限制性片段长度多态性(RFLP)检测 XRCC1 Arg194Trp 和 Arg399Gln 基因型,并比较基因型与化疗敏感性的关系。结果 (1)携带 XRCC1 194 Arg/Trp 的患者有效率高于携带 Arg/Arg、Trp/Trp 基因型的患者($P < 0.05$);携带至少一个 Trp 等位基因基因型患者的化疗敏感性是携带 Arg/Arg 基因型的 3.4 倍($OR = 3.39$, 95% $CI = 1.32 \sim 8.70$, $P < 0.05$)。(2)携带 XRCC1 399 Arg/Arg、Arg/Gln、Gln/Gln 基因型患者的有效率分别为 36.4%、22.9%、28.6%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。尚未发现 XRCC1 Arg194Trp 和 Arg399Gln 基因多态性存在联合作用。结论 XRCC1 Arg194Trp 单核苷酸多态性可能与晚期 NSCLC 对铂类药物的化疗敏感性相关。

关键词:单核苷酸多态性; XRCC1; 非小细胞肺癌; 化学疗法; 药物敏感性

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2007)11-0845-03

0 引言

肺癌中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占 80%,目前一线治疗晚期 NSCLC 的标准方案仍主要是以铂类药物顺铂(cis-

platin, DDP)或卡铂(carboplatin, CBP)为基础,加长春瑞滨(NVB)、吉西他滨(GEM)、多西紫杉醇(TXT)、紫杉醇(TAX)的两药联合方案^[1]。XRCC1 是碱基切除修复和单链断裂修复系统中的重要成分,参与 DDP 或 CBP 引起的 DNA 损伤修复过程^[2]。目前 XRCC1 基因中已识别 3 种氨基酸突变,分别在密码子 194 (Arg Trp), 280 (Arg His) 和 399 (Arg Gln) 位点^[3],其中与铂类药物敏感性的研究主要集中在第 194 和第 399 密码子这

收稿日期: 2006-12-12; 修回日期: 2007-02-15

基金项目: 山东省医学科学院资助项目(200419)

作者单位: 1. 250117 济南, 山东省肿瘤医院内三科, 2. 基础研究中心

作者简介: 宋德刚(1981-), 男, 硕士在读, 主要从事肿瘤学研究

两个位点。因此研究 XRCC1 Arg194Trp 和 Arg399 Gln 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与晚期 NSCLC 铂类药物化疗敏感性之间的关系对于指导临床个体化治疗可能有重要意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 初次治疗且经病理学确诊的晚期 NSCLC 患者 97 例,均为汉族人。其中男 57 例,女 40 例,年龄 30 ~ 68 岁,中位年龄 56 岁。全部患者均经 CT 扫描证实有可测量病灶。腺癌 67 例 (69.1%),鳞癌 21 例 (21.6%),腺鳞癌及未分类 NSCLC 共 9 例 (9.3%)。B 期患者 38 例 (39.2%), 期 59 例 (60.8%)。化疗前,功能状态 KPS 评分均 > 60 分,血常规、肝肾功能在正常范围内,心电图正常。

1.2 化疗方案 患者均接受以 DDP 或 CBP 为基础的化疗,其中采用 DDP + 长春瑞滨 (NVB) 化疗 58 例, CBP + NVB 化疗 8 例, DDP + 多西紫杉醇 (TXT) 化疗 15 例, DDP + 健择 (GEM) 16 例。具体用量: DDP 30 mg/m², 第 2 ~ 4 d, CBP 300 mg/m², 第 1 d; NVB 25 mg/m², 第 1、8 d; TXT 60 mg/m², 第 1 d (维持 1 h), GEM 1 000 mg/m², 第 1、8 d, 均经静脉滴注,每 3 周重复。患者经 3 个周期化疗后,按照 WHO 标准进行疗效评价。

1.3 基因型分析 化疗前每例患者抽取静脉血 2 ml,用 Ta KaRa 公司全血 DNA 提取试剂盒提取基因组 DNA。以 PCR-RELP 方法进行基因型分析,使用 XRCC1 Arg194Trp 和 Arg399 Gln 公开发表的引物(上海生工生物技术有限公司合成)。PCR 反应体系为 25 μl。分别取 5 μl 两者的 PCR 产物与限制性核酸内切酶 Pvu 或 Nci 37 温育过夜,用 3.0% 琼脂糖凝胶电泳分析酶切产物。

1.4 统计分析 应用 SPSS 10.0 软件进行统计分析。各组患者有效率比较采用 ² 检验,以比值比 (OR) 及其 95% 可信区间 (CI) 表示各种基因型以及两个多态联合对化疗敏感性的影响。

2 结果

2.1 化疗疗效 化疗 3 个周期后, 97 例晚期 NSCLC 患者中, CR 1 例 (1.0%), PR 29 例 (29.9%), SD 41 例 (42.3%), PD 26 例 (26.8%), 总有效率 (CR + PR) 为 30.9%。

2.2 基因型分布与化疗疗效的关系 97 例晚期 NSCLC 患者中, XRCC1 Arg194Trp 基因分型中, 携带 Arg/ Arg、Arg/ Trp、Trp/ Trp 基因型患者分别

为 45 例 (46.4%)、41 例 (42.3%)、11 例 (11.3%); 化疗有效率分别为 17.8%、46.3%、27.3%, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 携带 Arg/ Trp 的患者有效率高于携带 Arg/ Arg、Trp/ Trp 的患者, 对铂类药物敏感 (P < 0.05)。携带至少一个 Trp 等位基因患者化疗敏感性是携带 Arg/ Arg 患者的 3.4 倍 (OR = 3.39, 95% CI = 1.32 ~ 8.70, P < 0.05)。XRCC1 Arg399 Gln 基因分型中, 携带 Arg/ Arg、Arg/ Gln、Gln/ Gln 基因型患者分别为 52 例 (53.6%)、40 例 (41.2%)、5 例 (5.2%); 有效率分别为 34.6%、27.5%、20.0%, 差异无统计学意义 (P > 0.05), 见表 1。

表 1 XRCC1 基因型分型与晚期 NSCLC 化疗敏感性的关系

Genotype	Cases	Response to chemotherapy	
		CR + PR (%)	SD + PD (%)
Arg194Trp			
Arg/ Arg	45	8 (17.8%)	37 (82.2%)
Arg/ Trp	41	19 (46.3%)	22 (53.7%)
Trp/ Trp	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)
Arg399 Gln			
Arg/ Arg	52	18 (34.6%)	34 (65.4%)
Arg/ Gln	40	11 (27.5%)	29 (72.5%)
Gln/ Gln	5	1 (20.0%)	4 (80.0%)
Total	97	30 (30.9%)	67 (69.1%)

表 2 不同 XRCC1 基因多态联合作用与 NSCLC 化疗敏感性的关系

XRCC1 Gene		case	Response to chemotherapy	
codon 194	codon 399		(CR + PR)	(SD + PD)
Arg/ Arg	Arg/ Arg	18	3 (16.7%)	15 (83.3%)
Arg/ Arg	Arg/ Gln	25	5 (20.0%)	20 (80.0%)
Arg/ Arg	Gln/ Gln	2	0 (0)	2 (100.0%)
Arg/ Trp	Arg/ Arg	23	12 (52.2%)	11 (47.8%)
Arg/ Trp	Arg/ Gln	15	6 (40.0%)	9 (60.0%)
Arg/ Trp	Gln/ Gln	3	1 (33.3%)	2 (66.7%)
Trp/ Trp	Arg/ Arg	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)
Trp/ Trp	Arg/ Gln	0	0	0
Trp/ Trp	Gln/ Gln	0	0	0
Total		97	30 (30.9%)	67 (69.1%)

2.3 XRCC1 Arg194Trp 和 Arg399 Gln 多态联合作用与化疗疗效的关系 既携带 Arg/ Trp 基因型又携带 Arg/ Arg 基因型的患者中, 化疗有效率为 52.2%, 高于携带其他基因型患者的疗效, 但差异无统计学意义 (P > 0.05), 尚不能认为 XRCC1 Arg194Trp 和 Arg399 Gln 两个位点单核苷酸多态性 (SNP) 存在联合作用, 见表 2。

3 讨论

人类基因组计划研究结果表明^[4],不同个体的 DNA 99.9%是一样的,仅存在0.1%的差异,这些差异大部分是基因单核苷酸多态性(SNP)。许多 DNA 修复基因具有 SNP,导致氨基酸替代的 SNP 可能改变修复酶的活性,并且可能是导致个体 DNA 损伤修复能力差异的重要原因和分子基础^[5]。XRCC1 是碱基切除修复和单链断裂修复系统中的重要成分,该基因在进化保守区有 SNP,导致其编码区第 194 位密码子的取代改变(Arg Trp),并且可能影响 XRCC1 蛋白的正常功能,降低 DNA 修复能力^[6]。DNA 修复能力是与肿瘤易感性和肿瘤化疗敏感性密切相关的双刃剑:DNA 修复能力弱肿瘤易感性高,但对化疗则较敏感^[7]。王中华等^[8]发现在 XRCC1 Arg194Trp 基因表达中,携带 Arg/Arg 基因型的患者对铂类药物化疗失败的风险是至少携带一个 Trp 等位基因患者的 3 倍;携带 XRCC1 399 Arg/Gln 或 Gln/Gln 基因型的患者对铂类药物化疗失败的风险是 XRCC1 399 Arg/Arg 携带者的 2.7 倍;在联合基因型中,既携带 194 Arg/Trp 又携带 399 Arg/Arg 基因型患者化疗有效率进一步提高。

本研究发现, XRCC1 Arg194Trp 基因分型中携带 Arg/Trp 的患者化疗有效率高于携带 Arg/Arg、Trp/Trp 基因型的患者,对铂类药物敏感,提示 XRCC1 Arg194Trp SNP 与晚期 NSCLC 患者对铂类化疗敏感性有关,与王中华等研究结果基本一致。不同的是本研究未发现 XRCC1 Arg399Gln SNP 与晚期 NSCLC 患者对铂类化疗敏感性有关,且未发现两个基因多态之间存在联合作用。

目前关于 NSCLC 化疗敏感性的各项研究结果均倾向于 DNA 修复基因 XRCC1 SNP 有可能作为检测指标预测 DDP 或 CBP 的化疗效果^[6,8,9],为指

导个体化用药提高临床疗效奠定了理论基础。但主要的问题是研究的样本量均较小,且目前相关的研究结果也只能做到检测某一特定人群对某一类药物的反应,尚不能具体到某一个体,这为临床的实际应用带来许多变数。随着基因组学及肿瘤耐药机制研究的不断深入,研究样本量的不断扩大,相信不久的将来,临床医师根据不同患者的基因背景来选择真正的个体化治疗,从而提高肺癌患者的化疗有效率及长期生存率。

参考文献:

- [1] Maione P, Gridelli C, Troiani T, et al. Combining targeted therapies and drugs with multiple targets in the treatment of NSCLC[J]. *Oncologist*, 2006, 11(3):274-284.
- [2] Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M, et al. Gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine plus carboplatin in stage b and non-small cell lung cancer: a phase randomized trial[J]. *Lung Cancer*, 2003, 4(3):321-331.
- [3] Shen MR, Jones JM, Mobrenweiser H. Nonconservative amine acid substitution variant sextit at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(4):604-608.
- [4] Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium[J]. *Nature*, 2000, 405(6788):847-856.
- [5] Butkiewicz D, Rusin M, Enewold L, et al. Genetic polymorphisms in DNA repair genes and risk of lung cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2001, 22(4):593-597.
- [6] 袁芃, 缪小平, 张雪梅, 等. DNA 损伤修复基因 XRCC1 和 XPD 遗传多态与晚期非小细胞肺癌对铂类药物的敏感性[J]. *中华肿瘤杂志*, 2006, 28(3):196-199.
- [7] Wei Q, Frazier ML, Levin B. DNA Repair: a double-edged sword[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(6):440-441.
- [8] 王中华, 缪小平, 谭文, 等. XRCC1 单核苷酸多态与晚期非小细胞肺癌对铂类药物化疗敏感性的相关性[J]. *癌症*, 2004, 23(8):865-868.
- [9] Gurubhagavatula S, Liu G, Park S, 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(13):2594-2601.

[编辑校对:安 凤]