

β -tubulin 表达与非小细胞肺癌患者术后诺维本联合铂类辅助化疗预后的关系

邓秋华^① 林勇平^② 杨海虹^③ 邱源^③ 刘君^③ 张鑫^③ 熊信国^③
莫明聪^④ 何萍^④ 莫莉莉^① 何建行^③

摘要 目的:探讨 β 微管蛋白(β -tubulin)在非小细胞肺癌(NSCLC)中的表达情况,及其与诺维本/铂类(NP)术后辅助化疗预后的关系。方法:回顾性分析广州医学院第一附属医院2002年1月至2009年12月收治的84例手术完全切除或部分切除的NSCLC患者,术后以NP方案辅助化疗。应用免疫组织化学S-P法检测患者手术标本 β -tubulin中蛋白的表达,进一步分析其与无病生存时间(DFS)和总生存时间(OS)的关系。结果:NSCLC患者中 β -tubulin蛋白的低表达率为42.9%(36/84),高表达率为57.1%(48/84),男性 β -tubulin高表达患者多于低表达患者(68.2% vs. 31.8%, $P=0.032$); I ~ II期 β -tubulin高表达患者多于低表达患者(70.7% vs. 29.3%, $P=0.014$);且行根治性手术 β -tubulin高表达患者多于低表达患者(61.6% vs. 38.4%, $P=0.032$),与NSCLC患者的年龄、病理类型、病理分级、淋巴结转移、吸烟史和放疗均无统计学相关性($P>0.05$)。单因素生存分析显示,经低表达 β -tubulin的NP方案辅助化疗的NSCLC患者,中位DFS短于高表达者(22.6 vs 69.6个月),两者之间差异无统计学意义($P=0.052$),但高表达 β -tubulin患者的DFS在术后13个月后明显优于低表达者;进一步分层分析显示,年龄 >60 岁($P=0.032$)、腺癌($P=0.034$)、中高分化程度($P=0.028$)、不吸烟($P=0.016$)的 β -tubulin高表达者的DFS均明显优于低表达者。多因素生存分析显示, β -tubulin的表达($RR=2.213$, $P=0.025$)和临床分期($RR=0.319$, $P<0.0001$)可作为影响DFS的独立预后因素;临床分期($RR=0.426$, $P=0.010$)和放疗($RR=2.381$, $P=0.026$)可作为影响OS预后的独立指标。结论:在术后辅以NP化疗NSCLC患者中, β -tubulin高表达者预后比低表达者好,术后化疗前对 β -tubulin蛋白进行免疫组织化学检测,有利于制定个体化治疗方案,可能改善生存。

关键词 β -tubulin 非小细胞肺癌 诺维本 预后 辅助化疗

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.19.005

Relationship between β -Tubulin Expression and Prognosis following Adjuvant Vinorelbine Chemotherapy in Operable Non-Small Cell Lung Cancer

Qiuhua DENG¹, Yongping LIN², Haihong YANG³, Yuan QIU³, Jun LIU³, Xin ZHANG³, Xinguo XIONG³, Mingcong MO⁴, Ping HE⁴, Lili MO¹, Jianxing HE³

Correspondence to: Jianxing HE, E-mail: zhejxvip@163.com

¹Translational Medical Research Laboratory, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510120, China

²Department of Laboratory, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510120, China

³Department of Thoracic Surgery, Institute of Respiratory Diseases, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510120, China

⁴Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510120, China

Abstract Objective: To detect the expression of β -tubulin in human non-small cell lung carcinoma (NSCLC) and investigate its relationship with prognosis following post-operative adjuvant vinorelbine/platinum chemotherapy. **Methods:** This article retrospectively analyzed 84 patients with NSCLC who had undergone adjuvant vinorelbine/platinum chemotherapy. The expression of β -tubulin protein was examined by immunohistochemistry (SP method). The relationships of β -tubulin with disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) were analyzed. **Results:** Low β -tubulin expression was identified in 36 of 84 samples (42.9%), and high β -tubulin expression was identified in 48 of 84 samples (57.1%). We found that in male (68.2% vs. 45.0%, $P=0.032$), stages I ~ II (70.7% vs. 44.2%, $P=0.014$), radical surgery (61.6% vs. 38.4%, $P=0.032$), high β -tubulin expression was more frequent than low expression. High β -tubulin expression was not associated with age, pathological type, pathological grade, history of smoking, metastasis status, and radiotherapy status ($P>0.05$). Univariate analysis showed that the median DFS was significantly worse in NSCLC patients with low β -tubulin expression after adjuvant vinorelbine chemotherapy than in those with high β -tubulin expression (22.6 mo vs. 69.6 mo). However, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). DFS was significantly better in patients with high expression than those with low expression 13 mo after surgery. Furthermore, we found that NSCLC patients, aged more than 60 yr, with high β -tubulin expression ($P=0.032$), adenocarcinoma ($P=0.034$), moderately to highly differentiated diseases ($P=0.028$), and were non-smokers ($P=0.016$) had significantly better DFS than those with low expression. Multivariate Cox regression analysis showed that β -tubulin ($RR=2.213$, $P=0.025$) and the clinical TNM stage ($RR=0.319$, $P<0.0001$) are

作者单位:①广州医学院第一附属医院转化医学研究实验室;②检验科;③呼吸疾病研究所胸外科;④病理科(广州市 510120)

通信作者:何建行 zhejxvip@163.com

significant independent predictors of DFS for patients with lung cancer, whereas the clinical TNM stage ($RR=0.426, P=0.010$) and radiotherapy status ($RR=0.38, P=0.026$) was a significant independent predictor of OS for patients with non-small lung cancer. **Conclusion:** β -tubulin expression in NSCLC is related to the prognosis following adjuvant vinorelbine chemotherapy in operable NSCLC. High expression is associated with a better prognosis than low expression. β -tubulin is detectable by immunohistochemical methods after operation, which makes it a favorable consideration for individualized treatment plans, and may improve survival.

Keywords Beta-tubulin; Non-small cell lung cancer; Navelbine; Prognosis; Adjuvant chemotherapy

肺癌是全球发病率和死亡率均居首位的恶性肿瘤,其中约80%是非小细胞肺癌(NSCLC)。以铂类为基础的第三代化疗(紫杉醇、吉西他滨、长春瑞滨等)方案是目前NSCLC治疗的标准方案,但有效率也仅30%~40%。在肿瘤细胞的增殖过程中,微管的聚合和解聚在有丝分裂中起着重要的作用,药物长春瑞滨(诺维本)正是通过阻断微管的聚合,从而发挥抗肿瘤作用。很多研究已表明晚期NSCLC患者 β -tubulin的高表达使肿瘤对抗微管类化疗药物产生耐药,是影响药效的重要因素之一^[1-2]。在早期手术NSCLC患者中,肿瘤组织 β -tubulin表达水平与抗微管类药物长春瑞滨(诺维本)疗效之间的关系少有研究,是否高表达也预示着不良的预后,尚存在争议^[3-4]。本研究即探讨 β -tubulin表达水平与诺维本术后辅助化疗的NSCLC患者预后的关系。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选取广州医学院第一附属医院2002年1月至2009年12月行肺癌根治术或肺楔形切除治疗并病理确诊的NSCLC标本84例,术前未经放化疗,术后给予NP辅助化疗,其中32例患者给予放疗。其中,男性44例,女性40例;中位年龄58(28~82)岁。按照WHO肺癌组织分类标准,其中腺癌46例,鳞癌29例,其他9例(其中低分化27例,中分化46例,高中化5例)。所有病例根据国际肺癌TNM(UICC,2009)分期^[5]:I期22例,II期19例,III期33例,IV期10例(有单个病灶脑转移或对侧肺叶出现转移病灶,进行肺楔形切除术);有淋巴结转移或远处转移共46例,无淋巴结转移或远处转移共38例。所有标本(包括病灶组织和离病灶约3cm的癌旁组织)常规以10%福尔马林固定,石蜡包埋,3 μ m切片。化疗采用NP联合化疗方案:NVB 25 mg/m²,第1、8天,DDP 30 mg/m²,第1~3天,或CBP AUC 5 mg/m²,第1天,21天为1个周期,化疗4个疗程。所有患者均通过电话、上门随访等,随访时间为手术之日至死亡或末次随访时间,截止至2011年12月22日,其中失访人数有3例。所有病例均保存有完整的随访资料。

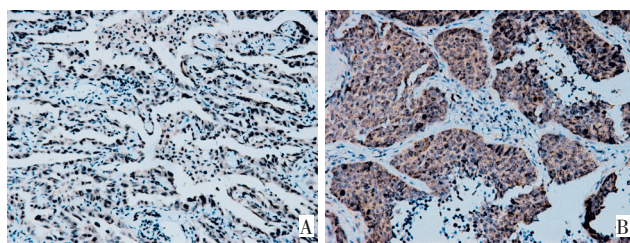
1.2 方法

采用免疫组织化学链霉菌抗生物素蛋白-过氧化酶染色(S-P)法检测病理片中的 β -tubulin表达,鼠

抗人 β -tubulin单克隆抗体、SP试剂盒、DAB显色剂均购自北京中杉金桥公司。用PBS代替一抗作为阴性对照,用脑组织切片作为阳性对照。将获得的组织标本制成3 μ m厚的石蜡切片,常规脱蜡、高温高压下喷气计时5 min,进行预处理,3% H₂O₂室温处理10 min,PBS冲洗3次,每次2 min,滴加1:100稀释的抗 β -tubulin单克隆抗体,室温培育30 min,PBS冲洗3次,每次2 min,滴加第二抗体,室温孵育30 min,PBS冲洗,DAB显色,苏木精对比染色,脱水,二甲苯透明,中性树脂封固,显微镜下观察。

1.3 结果判断

β -tubulin以肿瘤细胞的胞浆中出现棕黄色颗粒着色为阳性(图1)。制定免疫组织化学标准^[5]:每例标本在400倍视野下随机选取500~1500个肿瘤细胞,观察阳性细胞染色强度,并计数阳性细胞百分数。按细胞染色强度记为0~3分:无着色为0分,淡黄色为1分,棕黄色为2分,深棕色或棕褐色为3分。按阳性细胞百分数的构成比记为0~3分:<10%为0分,10%~25%为1分,26%~50%为2分,>50%为3分。以染色强度和阳性细胞百分数记分相加所得总分进行判断,总分0~1分为阴性(-),2~3分为弱阳性(+),4~5分为中阳性(++),6分为强阳性(+++)。以-、±和+为低表达,++、+++为高表达。以上所有结果的判定均在双盲法下进行。



A:肺鳞癌组织;B:肺腺癌组织

图1 β -tubulin在NSCLC组织中的阳性表达($\times 200$)

Figure 1 β -tubulin positive expression in lung cancer tissue (SP method, $\times 200$)

1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行数据处理,率的比较采用 χ^2 检验,单因素生存率分析采用Kaplan-Meier分析并绘制生存曲线,差异性检验采用Log rank法。多因素分析采用Cox比例回归风险模型。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 β -tubulin表达与肺癌患者临床病理特征间的关系

β -tubulin蛋白的数量及分布各不相同,呈现明显的异质性,癌旁组织及间质细胞中未见 β -tubulin蛋白的阳性表达。84例NSCLC患者中,低表达率为42.9%(36/84),高表达率为57.1%(48/84)。 β -tubulin的表达率在不同性别($P=0.032$)、分期($P=0.014$)手术方式($P=0.032$)中差异有统计学意义(表1),其中男性、I~II期和行根治性手术 β -tubulin的高表达患者明显增多。虽然不同分化程度的肿瘤 β -tubulin表达率差异无统计学意义($P=0.058$),但在中高分化程度的肿瘤中, β -tubulin的高表达者增多。 β -tubulin的表达与年龄、病理类型、病理分级、淋巴结转移、吸烟史和放疗均无统计学相关性($P>0.05$)。

2.2 β -tubulin表达与NSCLC患者预后的关系

对84例NSCLC患者DFS进行单因素预后分析,结果显示只有临床分期($P<0.001$)有明显的差异,不同性别、年龄、 β -tubulin的表达程度、分化程度、淋巴

结转移和吸烟史均无显示明显差异($P>0.05$)。虽无统计学意义($P=0.052$),但高表达 β -tubulin的患者的中位无疾病生存时间(DFS)较低表达患者(69.6vs.22.6个月)更长(图2),同时发现在术后13个月后高表达 β -tubulin的患者的DFS明显优于低表达者。进一步研究还发现,>60岁老年NSCLC患者($P=0.032$)、腺癌NSCLC患者($P=0.034$,图3)、中高分化程度NSCLC患者($P=0.028$,图4)、不吸烟NSCLC患者($P=0.016$)中高表达 β -tubulin的DFS明显优于低表达者。进一步采用Cox模型,对84例影响NSCLC患者DFS的临床特征进行多因素分析(表2)。将性别、年龄、 β -tubulin患者的表达、临床分期、病理分级、淋巴结转移、吸烟史、手术方式和放疗史纳入模型中,多因素分析结果显示临床分期($RR=0.319, P<0.001$)和 β -tubulin($RR=2.213, P=0.025$)的表达是影响DFS的独立因素,但性别、年龄、病理类型、病理分级、淋巴结转移、吸烟史、手术方式和放疗史均不能作为影响DFS的独立因素。

表1 β -tubulin表达与肺癌患者临床病理特征间的关系 例(%)

Table 1 Relationship between β -tubulin expression and clinical pathophysiological characteristics of NSCLC

临床特征	例数(%)	β -tubulin		χ^2	P	
		低表达	高表达			
年龄(岁)	≤60	50(59.5)	22(44.0)	28(56.0)	0.066	0.797
	>60	34(40.5)	14(41.2)	20(58.8)		
性别	男	44(52.4)	14(31.8)	30(68.2)	4.598	0.032
	女	30(47.6)	22(55.0)	18(45.0)		
类型	腺癌	46(69.5)	19(41.3)	27(58.7)	2.416	0.299
	鳞癌	29(18.0)	11(37.9)	18(62.1)		
	其他	9(12.5)	6(66.7)	3(33.3)		
病理分级	低分化	32(41.0)	15(46.9)	17(53.1)	3.603	0.058
	中高分化	46(59.0)	34(41.0)	46(59.0)		
分期	I~II	41(48.8)	12(29.3)	29(70.7)	6.039	0.014
	III~IV	43(51.2)	24(55.8)	19(44.2)		
淋巴结或远处转移	有	46(54.8)	19(41.3)	27(58.7)	0.100	0.752
	无	38(45.2)	17(44.7)	21(55.3)		
吸烟史	有	35(41.7)	13(37.1)	22(62.9)	0.800	0.371
	无	49(58.3)	23(46.9)	26(53.1)		
手术方式	根治	73(86.9)	28(38.4)	45(61.6)	4.611	0.032
	楔形	11(13.1)	8(72.7)	3(27.3)		
放疗	有	32(38.1)	16(50.0)	16(50.0)	1.077	0.299
	无	52(61.9)	20(38.5)	32(61.5)		

对84例NSCLC患者OS进行单因素分析,结果显示仅临床分期($P=0.016$)差异有统计学意义,但性别、年龄、 β -tubulin的表达程度、分化程度、淋巴结转移和吸烟史均无显著性差异($P>0.05$)。 β -tubulin高表达患者的中位总体生存时间(OS)与低表达者的中位OS无差异(43.5 vs. 54.5个月, $P=0.927$)。对患者的

OS进行多因素分析(表3),结果显示临床分期($RR=0.426, P=0.010$)和放疗($RR=2.381, P=0.026$)是影响OS的独立因素,但 β -tubulin的表达、性别、年龄、病理类型、病理分级、淋巴结转移、吸烟史和手术方式不能作为OS的独立影响因素($P>0.05$)。

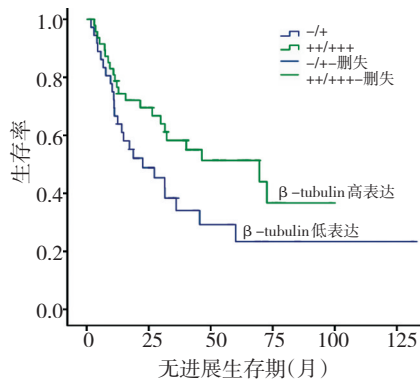


图2 NSCLC患者 β -tubulin低表达与高表达的DFS曲线

Figure 2 Kaplan-Meier disease-free survival curves of NSCLC patients with low and high β -tubulin expression

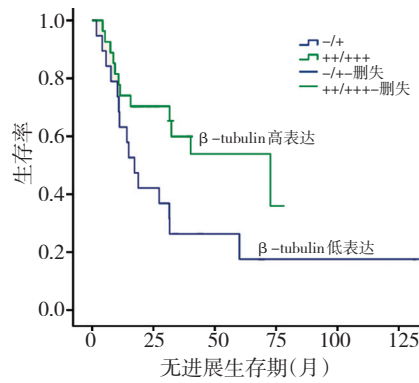


图3 腺癌患者 β -tubulin低表达与高表达的DFS曲线

Figure 3 Kaplan-Meier disease-free survival curves of adenocarcinoma patients with low and high β -tubulin expression

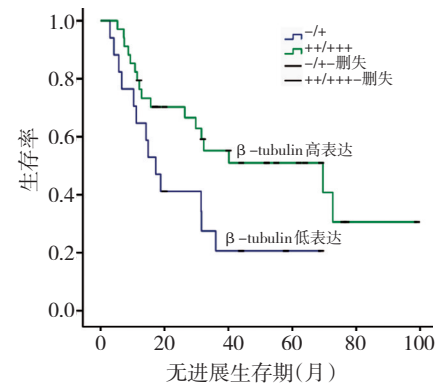


图4 中高分化NSCLC患者 β -tubulin低表达与高表达的DFS曲线图

Figure 4 Kaplan-Meier disease-free survival curves of well + moderate NSCLC patients with low and high β -tubulin expression

表2 影响84例NSCLC患者无生存进展期(DFS)的预后因素

Table 2 Prognostic factors for Disease-free survival of 84 NSCLC patients (COX regression model)

影响因素	SE	P	OR	95.0% CI
性别(男:女)	-0.131	0.753	0.877	0.387 ~ 1.989
年龄(≤ 60 岁: >60 岁)	0.147	0.655	1.159	0.606 ~ 2.214
β -tubulin表达(低表达:高表达)	0.794	0.025	2.213	1.104 ~ 4.436
病理类型(腺癌:鳞癌)	1.229	0.112	3.418	0.751 ~ 15.549
病理分级(低分化:中高分化)	-1.501	0.155	0.223	0.028 ~ 1.760
病理分期(I~II:III~IV)	-1.141	<0.001	0.319	0.171 ~ 0.596
淋巴结转移(是:否)	0.005	0.988	1.005	0.529 ~ 1.910
吸烟史(无:有)	0.380	0.311	1.462	0.701 ~ 3.048
手术方式(楔形:根治)	-0.006	0.986	0.994	0.475 ~ 2.084
放疗史(无:有)	0.431	0.177	1.539	0.823 ~ 2.877

表3 影响84例NSCLC患者总生存期(OS)的预后因素

Table 3 Prognostic factors for overall survival in patients with 84 NSCLC patients (COX regression model)

影响因素	SE	P	OR	95.0 CI
性别(男:女)	0.195	0.662	1.216	0.506 ~ 2.920
年龄(≤ 60 岁: >60 岁)	0.357	0.272	1.429	0.756 ~ 2.700
β -tubulin表达(低表达:高表达)	-0.184	0.625	0.832	0.399 ~ 1.738
病理类型(腺癌:鳞癌)	-1.016	0.050	0.362	0.131 ~ 1.001
分化程度(低分化:中高分化)	-0.649	0.085	0.523	0.250 ~ 1.095
病理分期(I~II:III~IV)	-0.854	0.010	0.426	0.223 ~ 0.813
淋巴结转移(是:否)	0.455	0.174	1.577	0.818 ~ 3.037
吸烟史(无:有)	0.315	0.400	1.371	0.658 ~ 2.857
手术方式(根治:楔形)	-0.800	0.057	0.449	0.197 ~ 1.024
有无放疗(有:无)	0.868	0.026	2.381	1.111 ~ 5.105

3 讨论

本研究显示,在NSCLC患者中的 β -tubulin高表达率为57.1%,低表达率为42.9%,与国内文献的报道基本一致^[6]。84例NSCLC患者均接受同一治疗组的手术治疗,术后行NP方案辅助化疗。在 β -tubulin表

达与肺癌临床病理相关因素的研究中发现,男性患者中高表达者明显多于低表达者(68.2% vs. 31.8%, $P=0.032$); I~II期高表达 β -tubulin的NSCLC患者明显多于低表达者(70.7% vs. 29.3%, $P=0.014$);行根治性手术高表达 β -tubulin者多于低表达者(61.6%

vs. 38.4%, $P=0.032$)。虽然不同病理分化程度的肿瘤 β -tubulin 表达率差异无统计学意义 ($P=0.058$), 但结果显示在中高分化程度的肿瘤中, β -tubulin 的高表达者增多, 与相关文献报道不一致^[4,6]。考虑文献多报道 β -tubulin-III 亚型, 而本研究所检测是总 β -tubulin, Gan 等^[7] 已证实 在肺癌组织中均高表达 β -tubulin-II 和 IV, 因此考虑是 β -tubulin 的 II、III 和 IV 的表达量差异性所导致的结果不一致性, 因此需要进一步的研究。

结果显示 β -tubulin 高表达的 NSCLC 患者, 术后接受 NP 的辅助化疗, 能够获得更好的 DFS, 该结果与晚期 NSCLC^[2,9-10] 中 β -tubulin 高表达预示抗微管类化疗药耐药的结论相反, 在 III ~ IV 的 NSCLC 中, 有学者发现 β -tubulin-III 的表达程度与疾病进展时间有关, 高表达者 DFS 及 OS 均短于低表达者, 提示对长春碱类药物耐药。出现与晚期 NSCLC 化疗相反的结果, 考虑可能是 β -tubulin 表达对早、晚期的 NSCLC 患者存在着不同的预测作用, 早期 NSCLC 患者手术治疗, 干预恶性肿瘤的生物学行为, 影响其生物学行为的改变。进一步分析发现, 在 >60 岁、不吸烟、中高分化、腺癌的 NSCLC 患者中, β -tubulin 高表达者的 DFS 明显优于低表达者; 在男性患者中, 高表达者在 0 ~ 70 个月内, 预后也明显好于低表达者。在术后辅助化疗中, Seve 等^[4] 报道高表达 β -tubulin 的患者中, 接受诺维本/铂类辅助化疗的患者相比不接受化疗者有着更好的疾病控制率, 因此高表达 β -tubulin 者有可能从诺维本/铂类辅助化疗中获益, 本研究也得出类似的结果。在 Seve 等^[4] 的回顾性研究中发现接受术后 NP 方案辅助化疗的 I b ~ II 期 NSCLC 患者, β -tubulin-III 高表达者 DFS 优于低表达者。这说明长春瑞滨+顺铂辅助化疗方案能克服高表达 β -tubulin-III 的负性影响, 并且能使高表达 β -tubulin-III 获益更多。但这个结果现仍有争议, Reiman 等报道中, 对 4 个术后辅助化疗随机对照研究的 1 149 例患者进行 β -tubulin-III 免疫组织化学分析, 研究证实, β -tubulin-III 不是术后含诺维本的辅助化疗疗效的预测因子。因此在术后辅助化疗中, 需要进一步研究 β -tubulin 的各个亚型和化疗之间的相关性。本研究中多因素分析显示, β -tubulin 和临床分期均可作为影响含诺维本辅助化疗的 NSCLC 患者 DFS 的独立预后指标, 说明 β -tubulin 的表达越低, 临床分期越晚, 患者病情进展的风险越大。国外也有类似的研究报道, 高表达的 β -tubulin-III 是 OS 和 DFS 的预后指标, 而不是治疗效果的预测指标。但性别、年龄、病理类型、病理分级、淋巴结转移、吸烟史、手术方式和有无放疗因素, 本研究未发现其可以作为影响 DFS 的独立因素, 且国

内也有相关文献^[12] 显示, 吸烟状况、病理类型、年龄等不是影响 DFS 的独立因素。

结果证实, 临床分期和放疗是影响含诺维本辅助化疗的 NSCLC 患者 OS 的独立预后指标, 临床分期越晚, 总生存期越短; 无放疗者, 总生存期越短。虽然本研究未发现 β -tubulin 表达水平可以影响 OS, 但因为影响 OS 的因素比较多, 而影响 DFS 的干扰因素少, 更能说明治疗后的疾病控制率。国内温哲盛等^[10] 研究也提示性别、年龄、病理类型、病理分级等因素并非是 OS 的独立影响因素, 和本研究结果相似。不同的是, 他们选取了 III AN2 的 NSCLC 患者, 结果显示 β -tubulin-III 阳性表达是影响 OS 的独立危险因子, 但本研究选取的是术后 NSCLC 患者, β -tubulin 表达未显示出是影响 OS 的独立危险因子。

参考文献

- Rosell R, Scagliotti G, Danenberg KD, et al. Transcripts in pretreatment biopsies from a three-arm randomized trial in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2003, 22(23): 3548-3553.
- Seve P, Mackey J, Isaac S, et al. Class III beta-tubulin expression in tumor cells predicts response and outcome in patients with Non-small cell lung cancer receiving paclitaxel[J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(12):2001-2007.
- Hirai Y, Yoshimasu T, Oura S, et al. Is Class III {beta}-Tubulin a True Predictive Marker of Sensitivity to Vinorelbine in Non-small Cell Lung Cancer? Chemosensitivity Data Evidence[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(3): 999-1005.
- Pascal Sève, Raymond Lai, Keyue Ding, et al. Class III beta-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.
- 邓秋华, 邱源, 莫明聪. 非小细胞肺癌表皮生长因子受体基因拷贝数与核苷酸切除修复交叉互补基因 1 和乳腺癌易感基因 1 的表达及其相关性分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(7): 508-512.
- 李建娃, 丛光东, 杜亚明. 非小细胞肺癌组织中 β -tubulin III 的表达及与含紫杉方案化疗敏感性的关系[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2010, 2(1): 3-6.
- Gan PP, Kavallaris M. Tubulin-targeted drug action: functional significance of class II and class IVb beta-tubulin in vinca alkaloid sensitivity[J]. *Cancer Res*. 2008, 68(23): 9817-9824.
- Reiman T, Lai R, Veillard AS, et al. Cross-validation study of class III beta-tubulin as a predictive marker for benefit from adjuvant chemotherapy in resected non-small-cell lung cancer: analysis of four randomized trials[J]. *Ann Oncol*. 2012, 23(1): 86-93.
- Rosell R, Scagliotti G, Danenberg KD, et al. Transcripts in pretreatment biopsies from a three-arm randomized trial in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *Oncogene*. 2003, 22(23): 3548-3553.
- 温哲盛, 马骏, 侯景辉. ERCC1 β -tubulin III 与 III A-N2 期非小细胞肺癌辅助化疗的临床研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2011, 38(15): 886-889.

(2012-03-02 收稿)

(2012-07-31 修回)

(本文编辑: 郑莉)