

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.18.016
文章编号: 1005-8982 (2023) 18-0088-08

临床研究·论著

FANCD2、PALB2 表达水平与非小细胞肺癌 临床特征及预后的关系*

涂媛, 章培, 陈琼, 李文琴

(成都市第二人民医院 病理科, 四川 成都 610017)

摘要: **目的** 探讨范科尼贫血D2蛋白(FANCD2)、乳腺癌易感基因2定位协作蛋白(PALB2)表达水平与非小细胞肺癌(NSCLC)临床特征及预后的关系。**方法** 选取2017年11月—2019年10月成都市第二人民医院收治的194例NSCLC患者作为研究对象。将手术过程中取得癌组织标本作为NSCLC组, 将对应的癌旁组织标本作为癌旁组, 每组194例。采用免疫组织化学法检测FANCD2、PALB2在NSCLC患者癌组织及癌旁组织中的表达情况; 分析FANCD2、PALB2表达与NSCLC患者临床病理特征的关系; 采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 采用Cox比例风险模型分析探讨NSCLC患者预后的影响因素。**结果** NSCLC组FANCD2、PALB2阳性率高于癌旁组($P < 0.05$)。Spearman相关性分析显示, NSCLC患者癌组织中FANCD2蛋白与PALB2蛋白呈正相关($r_s = 0.486, P < 0.05$)。不同年龄、性别、吸烟、组织学分型、肿瘤直径患者FANCD2、PALB2阳性率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。TNM分期为Ⅲ、Ⅳ期, 低分化, 有淋巴结转移患者高于TNM分期为I、Ⅱ期, 中/高分化, 无淋巴结转移患者($P < 0.05$)。多因素逐步Cox回归分析结果显示: TNM分期Ⅲ、Ⅳ期[$\hat{HR} = 4.125, (95\% \text{ CI}: 2.187, 10.035)$]、低分化[$\hat{HR} = 3.146, (95\% \text{ CI}: 3.115, 9.264)$]、淋巴结转移[$\hat{HR} = 4.124, (95\% \text{ CI}: 3.005, 13.145)$]、FANCD2阳性[$\hat{HR} = 5.146, (95\% \text{ CI}: 3.784, 12.689)$]、PALB2阳性[$\hat{HR} = 4.563, (95\% \text{ CI}: 2.845, 7.398)$]是NSCLC患者复发的影响因素($P < 0.05$)。多因素逐步Cox回归分析结果显示, TNM分期Ⅲ/Ⅳ期[$\hat{HR} = 3.689, (95\% \text{ CI}: 2.963, 11.254)$]、低分化[$\hat{HR} = 2.167, (95\% \text{ CI}: 1.998, 5.996)$]、淋巴结转移[$\hat{HR} = 5.648, (95\% \text{ CI}: 3.552, 12.953)$]、FANCD2阳性[$\hat{HR} = 3.886, (95\% \text{ CI}: 2.958, 12.775)$]、PALB2阳性[$\hat{HR} = 4.633, (95\% \text{ CI}: 1.968, 11.547)$]是NSCLC患者预后的影响因素($P < 0.05$)。FANCD2阳性患者与阴性患者生存率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); PALB2阳性患者与阴性患者的生存率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** FANCD2、PALB2在NSCLC患者癌组织中呈高表达, 与TNM分期、分化程度、淋巴结转移密切相关, 可作为辅助评估患者预后和复发的潜在标志物。

关键词: 非小细胞肺癌; 范科尼贫血D2蛋白; 乳腺癌易感基因2定位协作蛋白; 预后

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

The relationship between the expressions of FANCD2 and PALB2 and the clinical manifestation and prognosis of patients with non-small cell lung cancer*

Tu Yuan, Zhang Pei, Chen Qiong, Li Wen-qin

(Department of Pathology, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610017, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between the expressions of Fanconi anemia D2 protein (FANCD2) and partner and localizer of BRCA2 (PALB2) and the clinical manifestations and prognosis of patients

收稿日期: 2023-03-07

* 基金项目: 四川省科技计划重点研发项目(No.2020YFG0377)

[通信作者] 章培, E-mail: TyDoctors796116@163.com

with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 194 patients with NSCLC admitted to our hospital from November 2017 to October 2019 were selected. The cancer tissue samples obtained during the surgery were included in the NSCLC group ($n = 194$), and the corresponding adjacent tissue samples were included in the adjacent group ($n = 194$). Immunohistochemistry was used to detect the expressions of FANCD2 and PALB2 in NSCLC tissues and adjacent tissues. The relationship between the expressions of FANCD2 and PALB2 and the clinicopathological characteristics of NSCLC patients was analyzed. Kaplan-Meier method was applied to plot survival curves, and the Cox proportional hazard model was used to analyze the factors affecting the prognosis of patients with NSCLC. **Results** The positive rates of FANCD2 and PALB2 in the NSCLC group were higher than those in the adjacent group ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis revealed that the expression of FANCD2 was positively correlated with that of PALB2 in cancer tissues of NSCLC patients ($r_s = 0.486, P < 0.05$). There was no significant difference in the positive rates of FANCD2 and PALB2 among patients with different age, gender, smoking behavior, histological type of the tumor, and tumor diameter ($P < 0.05$). The positive rates of FANCD2 and PALB2 in patients with TNM stage III and IV tumors, poorly-differentiated tumors, and lymph node metastasis were higher than those in patients with TNM stage I and II tumors, moderately- and well-differentiated tumors, and no lymph node metastasis ($P < 0.05$). The multivariable Cox regression analysis exhibited that TNM stage III/IV tumors [$\hat{HR} = 4.125, (95\% \text{ CI: } 2.187, 10.035)$], poorly-differentiated tumors [$\hat{HR} = 3.146, (95\% \text{ CI: } 3.115, 9.264)$], lymph node metastasis [$\hat{HR} = 4.124, 95\% \text{ CI: } 3.005, 13.145$], FANCD2 positivity [$\hat{HR} = 5.146, (95\% \text{ CI: } 3.784, 12.689)$], and PALB2 positivity [$\hat{HR} = 4.563, (95\% \text{ CI: } 2.845, 7.398)$] were factors affecting the recurrence in NSCLC patients ($P < 0.05$), and that TNM stage III/IV tumors [$\hat{HR} = 3.689, (95\% \text{ CI: } 2.963, 11.254)$], poorly-differentiated tumors [$\hat{HR} = 2.167, (95\% \text{ CI: } 1.998, 5.996)$], lymph node metastasis [$\hat{HR} = 5.648, (95\% \text{ CI: } 3.552, 12.953)$], FANCD2 positivity [$\hat{HR} = 3.886, (95\% \text{ CI: } 2.958, 12.775)$], and PALB2 positivity [$\hat{HR} = 4.633, (95\% \text{ CI: } 1.968, 11.547)$] were factors affecting the prognosis of NSCLC patients ($P < 0.05$). The survival rates of FANCD2-positive patients were significantly different from those of FANCD2-negative patients ($P < 0.05$), and the survival rates of PALB2-positive patients were also significantly different from those of PALB2-negative patients ($P < 0.05$). **Conclusions** FANCD2 and PALB2 are highly expressed in cancer tissues of NSCLC patients and closely related to TNM stage, tumor differentiation and lymph node metastasis, and can be established as potential biomarkers for evaluating the recurrence and prognosis in NSCLC patients.

Keywords: non-small cell lung cancer; FANCD2; PALB2; prognosis

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是一种恶性程度高、侵袭力强、病死率高的恶性肿瘤,主要表现为咳嗽、咳血等非特异性临床症状^[1]。尽管近年来影像学诊断技术的不断革新,但是NSCLC早期诊断的难度系数仍然较高,大部分患者确诊时病情较严重,疗效不佳^[2]。因此,寻找早期诊断NSCLC的潜在生物标志物是目前临床研究的热点。范科尼贫血D2蛋白(Fanconi anemia D2 protein, FANCD2)是范科尼贫血(Fanconi anemia, FA)基因家族的成员之一,在DNA双链断裂后的重组修复过程中发挥重要作用^[3],已有研究证实,FANCD2可参与卵巢癌^[4]、食管鳞状细胞癌^[5]等病情进展。乳腺癌易感基因2定位协作蛋白(partner and localizer of BRCA2, PALB2)是乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA)超家族成员,可协调BRCA1、BRCA2参与乳腺癌、前列腺癌等疾病的DNA同源重组修复^[6]。有研究显示,FANCD2与PALB2基因同时缺失,协同导

致乳腺癌化疗耐药性增加^[6]。然而NSCLC癌组织中FANCD2、PALB2的表达与临床病理特征及预后关系的前瞻性研究尚未见报道。因此,本研究拟探讨NSCLC癌组织中FANCD2、PALB2表达水平与患者临床特征及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年11月—2019年10月成都市第二人民医院收治的194例NSCLC患者作为研究对象。其中男性116例,女性78例;年龄18~85岁,平均(60.59 ± 9.43)岁。将手术过程中取得癌组织标本作为NSCLC组,将对应的癌旁组织标本作为癌旁组,各194例。纳入标准:①经病理活检确诊为NSCLC,并符合《中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021版)》^[7]诊断标准;②入院前未接受过抗癌治疗;③患者及监护人知情同意。排除标准:①合并

其他部位恶性肿瘤;②脑、心、肾等功能异常;③妊娠或产后女性;④精神异常、认知异常、出院后失访及拒绝参与本研究。本研究经医院医学伦理委员会已审核批准。

1.2 主要试剂和仪器

兔抗人 FANCD2 单克隆抗体、兔抗人 PALB2 单克隆抗体(天津塞尔生物技术有限公司);羊抗兔二抗免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG) (艾美捷科技有限公司);二氨基联苯胺 (Diaminobenzidine, DAB) 染色试剂盒(北京索莱宝科技有限公司);光学显微镜(深圳西派克光学仪器有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学法 FANCD2、PALB2 检测 采用免疫组织化学法检测 FANCD2、PALB2 在 NSCLC 患者癌组织及癌旁组织中的表达情况。首先将手术取得的组织标本进行固定(4%多聚甲醛,4 h)、石蜡包埋、切片(厚度 4 μm)、脱蜡(二甲苯,20 min),然后进行孵育(5%过氧化氢溶液)、梯度乙醇脱水(100%、95%、85%、75%)、磷酸盐缓冲液(phosphate buffer solution, PBS)冲洗3次,3 min/次,加入山羊血清抗体封闭10 min;加入兔抗人 FANCD2 单克隆抗体(1:100)、兔抗人 PALB2 单克隆抗体(1:150),4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜;第2天取出后室温下静置30 min,加入 PBS 冲洗3次,3 min/次,加入羊抗兔二抗 IgG,室温孵育30 min,加入 PBS 冲洗3次,3 min/次,DAB 染色试剂盒显色,苏木精复染,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,树胶封片,光学显微镜下观察结果。

1.3.2 结果判定 由2位病理专家采用双盲法对结果进行评定(取均值),阳性细胞在光学显微镜下观察到细胞质或细胞核出现棕黄色或者黄色颗粒。染色指数=染色强度评分 \times 阳性细胞百分比评分,染色指数 ≤ 4 分即可判断为阴性表达,5~12分可判断为阳性表达。染色强度评分:分为无色、浅黄色、黄色、棕黄色,分别计0、1、2、3分;阳性细胞百分比评分:无阳性细胞或阳性细胞占比 $\leq 5\%$ 、 $> 5\% \sim 25\%$ 、 $> 25\% \sim 50\%$ 、 $> 50\% \sim 75\%$ 、 $> 75\%$,分别计0、1、2、3、4分^[8]。

1.3.3 随访 NSCLC 患者出院后通过电话沟通、门诊复查等方式连续随访3年。术后第1年,间隔3个月复查1次;术后第2年起,间隔6个月复查1次。诊断为复发的患者根据个体情况选择进一步手术、保守治疗等治疗方式(支气管镜取肿瘤组织进行病

理检查,或吸取支气管分泌物作细胞学检查出癌细胞为复发)。统计随访期间患者的总生存率,患者出现 NSCLC 导致死亡则终止,随访截止时间为2022年10月30日。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件。计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;相关性分析用 Spearman 法;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,比较用 Log-rank χ^2 检验;影响因素的分析用 Cox 比例风险模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FANCD2、PALB2 在 NSCLC 患者癌组织及癌旁组织中的表达情况比较

两组 FANCD2、PALB2 阳性率比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),NSCLC 组高于癌旁组。见表1和图1、2。

表1 FANCD2、PALB2在NSCLC患者癌组织及癌旁组织中的阳性表达比较 [n=194,例(%)]

组别	FANCD2	PALB2
NSCLC组	145(74.74)	137(70.62)
癌旁组	67(34.54)	79(40.72)
χ^2 值	63.266	35.132
P值	0.000	0.000

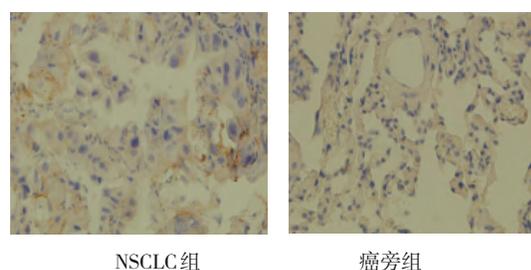


图1 两组 FANCD2 阳性表达 ($\times 400$)

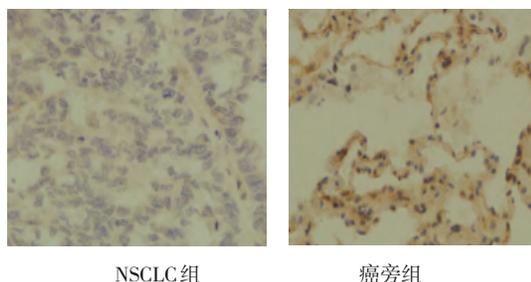


图2 两组 PALB2 阳性表达 ($\times 400$)

2.2 NSCLC 患者癌组织中 FANCD2 蛋白与 PALB2 蛋白的相关性分析

Spearman 相关性分析显示, NSCLC 患者癌组织中 FANCD2 蛋白与 PALB2 蛋白呈正相关($r_s=0.486$, $P=0.000$)。

2.3 癌组织中 FANCD2、PALB2 阳性表达与 NSCLC 患者临床病理特征的关系

不同年龄、性别、吸烟、组织学分型、肿瘤直径

患者 FANCD2、PALB2 阳性率比较, 经 χ^2 检验, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。不同 TNM 分期、分化程度和有无淋巴结转移患者 FANCD2、PALB2 阳性率比较, 经 χ^2 检验, 差异均有统计学意义($P<0.05$), TNM 分期 III、IV 期, 低分化, 有淋巴结转移患者分别高于 TNM 分期 I、II 期, 中、高分化, 无淋巴结转移患者。见表 2。

表 2 不同临床病理特征 NSCLC 患者 FANCD2 和 PALB2 阳性表达率比较 例(%)

临床病理特征	n	FANCD2	χ^2 值	P值	PALB2	χ^2 值	P值
年龄							
< 60 岁	71	49(69.01)	1.946	0.163	45(63.38)	2.823	0.093
≥ 60 岁	123	96(78.05)			92(74.80)		
性别							
男	116	82(70.69)	2.51	0.113	84(72.41)	0.448	0.503
女	78	63(80.77)			53(67.95)		
吸烟							
是	102	78(76.47)	0.340	0.560	74(72.55)	0.386	0.534
否	92	67(72.83)			63(68.48)		
组织学分型							
腺癌	110	80(72.73)	0.775	0.679	82(74.55)	4.343	0.114
鳞癌	58	44(75.86)			41(70.69)		
其他	26	21(80.77)			14(53.85)		
TNM 分期							
I、II 期	127	86(67.72)	9.615	0.002	76(59.84)	20.581	0.000
III、IV 期	67	59(88.06)			61(91.04)		
分化程度							
低分化	73	62(84.93)	6.437	0.011	59(80.82)	5.873	0.015
中、高分化	121	83(68.60)			78(64.46)		
肿瘤直径							
< 3 cm	107	76(71.03)	1.744	0.187	72(67.29)	1.274	0.259
≥ 3 cm	87	69(79.31)			65(74.71)		
淋巴结转移							
有	45	41(91.11)	8.316	0.004	38(84.44)	5.398	0.020
无	149	104(69.80)			99(66.44)		

2.4 影响 NSCLC 患者复发的 Cox 回归分析

单因素 Cox 回归分析结果表明, 不同 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移、FANCD2 阳性表达、PALB2 阳性表达是 NSCLC 患者复发的影响因素($P<0.05$)。见表 3。

将 NSCLC 患者复发(未复发=0, 复发=1)作为

因变量, 将 TNM 分期(I/II 期=0, III/IV 期=1)、分化程度(中/高分化=0, 低分化=1)、淋巴结转移(否=0, 是=1)、FANCD2 表达(阴性=0, 阳性=1)和 PALB2 表达(阴性=0, 阳性=1)作为自变量, 进行多因素逐步 Cox 回归分析($\alpha_{\text{入}}=0.05$, $\alpha_{\text{出}}=0.10$), 结果显示: TNM 分期 III、IV 期 [$\hat{HR}=4.125$ (95% CI:

2.187, 10.035)、低分化[$\hat{H}R=3.146$ (95% CI: 3.115, 12.689)]、PALB2 阳性 [$\hat{H}R=4.563$ (95% CI: 2.845, 9.264)]、淋巴结转移 [$\hat{H}R=4.124$ (95% CI: 3.005, 7.398)]是 NSCLC 患者复发的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 NSCLC 患者复发的单因素 Cox 回归分析参数

因素	b	S_b	Wald χ^2	df	P 值	$\hat{R}R$	95% CI	
							下限	上限
年龄	0.431	0.125	1.536	1	0.536	0.778	0.356	1.768
性别	0.365	0.187	2.147	1	0.419	1.157	0.33	1.892
吸烟	0.154	0.101	1.984	1	0.336	0.648	0.165	2.638
组织学分型	0.334	0.188	1.678	5	0.095	0.564	0.077	3.121
肿瘤直径	0.379	0.046	0.456	1	0.358	0.449	0.239	2.558
TNM 分期	0.931	0.445	13.331	3	0.000	4.689	2.115	11.056
分化程度	1.245	0.157	10.213	1	0.012	3.185	2.169	10.223
淋巴结转移	1.235	0.536	9.399	1	0.022	4.001	3.063	10.249
FANCD2 阳性	2.315	0.357	11.886	1	0.000	4.968	3.859	11.663
PALB2 阳性	1.996	0.465	13.247	1	0.000	4.441	1.968	10.312

表 4 NSCLC 患者复发的多因素逐步 Cox 回归分析参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2	df	P 值	$\hat{H}R$	95% CI	
							下限	上限
TNM 分期 III、IV 期	0.827	0.345	12.227	3	0.000	4.125	2.187	10.035
低分化	1.222	0.144	10.001	1	0.012	3.146	3.115	9.264
淋巴结转移	1.221	0.506	9.019	1	0.022	4.124	3.005	13.145
FANCD2 阳性	2.005	0.303	10.187	1	0.000	5.146	3.784	12.689
PALB2 阳性	1.856	0.305	11.277	1	0.000	4.563	2.845	7.398

2.5 影响 NSCLC 患者预后的 Cox 回归分析

单因素 Cox 回归分析结果表明,不同 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移、FANCD2 阳性表达、PALB2 阳性表达是 NSCLC 患者预后的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

将 NSCLC 患者预后(生存=0,死亡=1)作为因变量,将单因素分析有意义 TNM 分期(I/II 期=0, III/IV 期=1)、分化程度(中/高分化=0,低分化=1)、淋巴结转移(否=0,是=1)、FANCD2 表达(阴性=0,阳性=1)和 PALB2 表达(阴性=0,阳性=1)的指标作为自变量,进行多因素逐步 Cox 回归分析(引入水准=0.05,排除水准=0.10),结果显示:TNM 分期 III、IV 期[$\hat{H}R=3.689$, (95% CI: 2.963, 11.254)]、低分化[$\hat{H}R=2.167$, (95% CI: 1.998, 5.996)]、淋巴结转移[$\hat{H}R=5.648$, (95% CI: 3.552, 12.953)]、FANCD2 阳性

[$\hat{H}R=3.886$, (95% CI: 2.958, 12.775)]、PALB2 阳性[$\hat{H}R=4.633$, (95% CI: 1.968, 11.547)]是 NSCLC 患者预后的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 6。

2.6 癌组织中不同 FANCD2、PALB2 表达 NSCLC 患者的预后分析

截至随访结束,194 例患者中 102 例(52.58%)生存。其中 145 例 FANCD2 阳性患者生存 64 例(44.13%), 49 例 FANCD2 阴性患者生存 38 例(77.55%); 137 例 PALB2 阳性患者存活 62 例(45.26%), 57 例 PALB2 阴性患者存活 40 例(70.18%)。FANCD2 阳性患者与阴性患者生存率比较,经 Log-rank χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=35.132$, $P=0.000$), PALB2 阳性患者与阴性患者的生存率比较,经 Log-rank χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=36.157$, $P=0.000$)。见图 3、4。

表 5 NSCLC 患者预后的单因素 Cox 回归模型分析参数

因素	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	df	<i>P</i> 值	\hat{RR}	95% CI	
							下限	上限
年龄	0.444	0.035	1.736	1	0.766	0.864	0.179	1.957
性别	0.425	0.211	1.947	1	0.596	2.758	0.348	3.872
吸烟	0.054	0.031	1.874	1	0.287	0.978	0.457	10.589
组织学分型	0.124	0.118	1.955	5	0.105	0.812	0.162	5.554
肿瘤直径	0.239	0.426	0.126	1	0.964	0.874	0.222	3.457
TNM 分期	0.992	0.489	12.336	3	0.000	5.869	2.114	12.957
分化程度	1.935	0.099	11.773	1	0.016	3.487	1.357	11.115
淋巴结转移	1.155	0.363	9.967	1	0.028	4.578	1.222	12.639
FANCD2 阳性	3.001	0.897	12.796	1	0.000	2.997	1.478	13.695
PALB2 阳性	1.988	0.353	12.117	1	0.000	4.555	2.989	11.224

表 6 NSCLC 患者预后的多因素逐步 Cox 回归分析参数

自变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	df	<i>P</i> 值	\hat{HR}	95% CI	
							下限	上限
TNM 分期 III、IV 期	1.1	0.299	13.301	3	0.000	3.689	2.963	11.254
低分化	1.9	0.135	10.003	1	0.009	2.167	1.998	5.996
淋巴结转移	1.4	0.247	9.001	1	0.034	5.648	3.552	12.953
FANCD2 阳性	2.9	0.357	11.896	1	0.000	3.886	2.958	12.775
PALB2 阳性	2.0	0.243	11.897	1	0.000	4.633	1.968	11.547

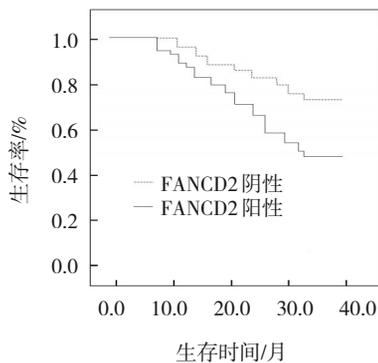


图 3 FANCD2 阴性和阳性 NSCLC 患者的生存曲线

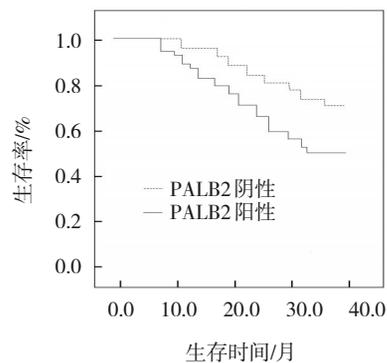


图 4 PALB2 阴性和阳性 NSCLC 患者的生存曲线

3 讨论

NSCLC 约占肺癌患者的 80% ~ 85%，因不易被早期诊断，多数患者确诊时处于中晚期，预后较差^[9]。据 2020 年全球癌症统计报告显示，肺癌的新发病例数高达 220 万，位居恶性肿瘤的第 2 位^[10]。因此，寻找与 NSCLC 病情进展有关的标志物，对提高临床疗效及延长预后生存期非常关键。

FANCD2 作为 FA/BRCA 通路的关键蛋白，其单

泛素化后可参与恶性肿瘤患者 DNA 损伤后的同源重组修复过程^[11]。朱娇等^[12]研究发现，FANCD2 基因突变是卵巢上皮癌患者预后的独立危险因素。FENG 等^[13]研究发现，FANCD2 高表达与乳腺癌患者的低生存率有关，可作为预后评估的标志物。本研究结果显示，NSCLC 组 FANCD2 阳性表达率高于癌旁组，提示 FANCD2 与 NSCLC 可能存在明显相关性。进一步对 FANCD2 与 NSCLC 患者临床特征的关系进行分析发现，TNM 分期高、分化程度低、有淋巴结转

移 NSCLC 患者的 FANCD2 阳性表达率更高,证实了 FANCD2 可能参与 NSCLC 的发生、发展。恶性肿瘤患者普遍存在 DNA 双链断裂现象, DNA 断裂后可激活相关信号通路,刺激 FANCD2 表达并与相关修复蛋白共同移动至 DNA 断裂部位,协同发挥 DNA 修复作用^[14]。既往相关研究发现, FANCD2 低表达可增加 DNA 损伤和减少 S 期细胞,进而降低癌细胞的增殖能力^[15]。推测 FANCD2 高表达可能是通过增强癌细胞增殖能力进而参与 NSCLC 的进展,当然具体联系及作用机制有待下一步进行细胞及动物实验验证。多因素 Cox 回归模型预后分析表明, TNM 分期、分化程度、淋巴结转移、FANCD2 表达、PALB2 表达是 NSCLC 患者复发的影响因素, TNM 分期、分化程度、淋巴结转移、FANCD2 表达、PALB2 表达是 NSCLC 患者预后的影响因素,提示癌组织中 FANCD2 表达是 NSCLC 患者复发和预后的影响因素,可作为预后评估的潜在标志物。NSCLC 患者癌组织中 FANCD2 阳性可增加术后癌症复发的风险,减少生存收益。

PALB2 是一种癌症易感基因,其基因位于 16p12.2,在 DNA 损伤重组修复、基因组的稳定性维持、细胞周期调控等方面发挥重要作用^[16]。既往研究发现, PALB2 可使重组酶 51 移动至 DNA 损伤部位,从而修复化疗引起的 DNA 损伤,进而增加化疗药物的敏感性^[17]。陆霞娟等^[18]报道称, PALB2 在胃癌黏膜组织中呈高表达,可作为胃癌患者预后不良生物的标志物。本研究结果显示, NSCLC 组 PALB2 的阳性表达率高于癌旁组,提示 PALB2 可能在 NSCLC 发病及病情进展中发挥重要的作用。本研究结果显示, PALB2 阳性表达与 NSCLC 患者 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移显著相关,进一步证实 PALB2 可能与 NSCLC 的发生、发展有关。PALB2 可通过末端特殊结构域与 BRCA1、BRCA2 相互作用,参与癌症患者 DNA 损伤后的同源性重组修复,并介导 P53 信号转导途径促进癌细胞增殖与分化^[19]。相关研究发现, PALB2 与 BRCA1 相关作用后可阻碍环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激蛋白途径,进而诱导恶性肿瘤的免疫抑制和 T 淋巴细胞浸润^[20]。因此,推测 PALB2 可参与 NSCLC 发病及进展过程,但具体发病机制还需深入研究。

多因素逐步 Cox 回归模型预后分析表明, TNM

分期、分化程度、淋巴结转移、FANCD2 表达、PALB2 表达是 NSCLC 患者复发的影响因素, TNM 分期、分化程度、淋巴结转移、FANCD2 表达、PALB2 表达是 NSCLC 患者预后的影响因素,提示癌组织中 PALB2 表达是 NSCLC 患者复发和预后的影响因素, PALB2 阳性与 NSCLC 患者生存率低有关,监测其表达情况可指导临床治疗方案制定。

综上所述, FANCD2、PALB2 在 NSCLC 患者癌组织中呈高表达,与 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移密切相关、可作为辅助评估患者生存和复发的潜在标志物。

参 考 文 献 :

- [1] 张燕,张丰林,李敏. 外周血 PD-L1 分子表达联合 LDH 对晚期非小细胞肺癌免疫治疗效果的预测价值[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(14): 25-29.
- [2] DUMA N, SANTANA-DAVILA R, MOLINA J R. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(8): 1623-1640.
- [3] JOSHI S, CAMPBELL S, LIM J Y, et al. Subcellular localization of FANCD2 is associated with survival in ovarian carcinoma[J]. Oncotarget, 2020, 11(8): 775-783.
- [4] LEI L C, YU V Z Y, KO J M Y, et al. FANCD2 confers a malignant phenotype in esophageal squamous cell carcinoma by regulating cell cycle progression[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(9): 2545.
- [5] WOKOŁORCZYK D, KLUŻNIAK W, STEMPA K, et al. PALB2 mutations and prostate cancer risk and survival[J]. Br J Cancer, 2021, 125(4): 569-575.
- [6] BICK G, ZHANG F, MEETEI A R, et al. Coordination of the recruitment of the FANCD2 and PALB2 Fanconi anemia proteins by an ubiquitin signaling network[J]. Chromosoma, 2017, 126(3): 417-430.
- [7] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021 版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(23): 1725-1757.
- [8] 王永兴, 王好婕, 常晓巍, 等. 非小细胞肺癌患者癌组织异常纺锤体样小头畸形相关蛋白和三结构域蛋白 59 表达及意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(9): 876-880.
- [9] 肖一文, 殷小伟, 卢绪章, 等. 非小细胞肺癌患者的血清 sMICA 水平及临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(4): 339-343.
- [10] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13.
- [11] MOES-SOSNOWSKA J, RZEPECKA I K, CHODZYNSKA J, et al. Clinical importance of FANCD2, BRIP1, BRCA1, BRCA2 and FANCF expression in ovarian carcinomas[J]. Cancer Biol Ther, 2019, 20(6): 843-854.

- [12] 朱娇, 王英英, 刘娟, 等. 范科尼贫血互补群D2基因突变与卵巢上皮癌患者行新辅助化疗疗效及预后的相关性[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(9): 678-681.
- [13] FENG L, JIN F. Expression and prognostic significance of Fanconi anemia group D2 protein and breast cancer type 1 susceptibility protein in familial and sporadic breast cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(4): 3687-3700.
- [14] 刘兰兰, 王志新, 袁思锐, 等. BRCA1、BRCA2、RAD51 和 FANCD2 在上皮性卵巢癌中的表达及其与临床病理特征的关系[J]. 江苏大学学报(医学版), 2022, 32(2): 113-117.
- [15] ZHENG C Y, REN Z, CHEN H L, et al. FANCD2 promotes the malignant behavior of endometrial cancer cells and its prognostic value[J]. *Exp Cell Res*, 2022, 421(2): 113388.
- [16] 孙沙沙, 马金柱, 布日古德. 桥接蛋白 PALB2 在乳腺癌发生机制中的研究现状[J]. 实用药物与临床, 2020, 23(12): 1135-1139.
- [17] 贾琴, 林博宁, 辜运雪. ATR 抑制剂联合卡铂对裸鼠乳腺癌移植瘤的作用及其对组织 BRG1、RAD51、PALB2 的影响[J]. 医学分子生物学杂志, 2022, 19(4): 338-343.
- [18] 陆霞娟, 蒋海峰, 马晶晶. 胃癌黏膜组织 miR-127、PALB2 表达与临床特征及预后的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(12): 1738-1742.
- [19] 彭娟, 熊中堂, 陈辉, 等. PALB2 和 P53 在 II 型子宫内膜癌中的表达及意义[J]. 广东医学, 2018, 39(2): 238-243.
- [20] MA H, KANG Z H, FOO T K, et al. Disrupted BRCA1-PALB2 interaction induces tumor immunosuppression and T-lymphocyte infiltration in HCC through cGAS-STING pathway[J]. *Hepatology*, 2023, 77(1): 33-47.

(李科 编辑)

本文引用格式: 涂媛, 章培, 陈琼, 等. FANCD2、PALB2 表达水平与非小细胞肺癌临床特征及预后的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(18): 88-95.

Cite this article as: TU Y, ZHANG P, ZHEN Q, et al. The relationship between the expressions of FANCD2 and PALB2 and the clinical manifestation and prognosis of patients with non-small cell lung cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(18): 88-95.