

晚期非小细胞肺癌组织中 ERCC1、RRM1 表达水平与含铂治疗方案疗效及预后相关性分析

王鑫 支修益

作者单位:100053 北京市,首都医科大学宣武医院胸外科 首都医科大学肺癌诊疗中心

作者简介:王鑫(1983-),女,住院医师,医学硕士,研究方向:肺癌的综合治疗

通信作者:支修益, E-mail: xiuyizhi@yahoo.com.cn

【摘要】 目的:探讨 ERCC1 及 RRM1 的表达在预测晚期非小细胞肺癌含铂治疗方案疗效及预后中的作用。方法:用免疫组织化学的方法检测 124 例 III B 和 IV 期非小细胞肺癌患者的石蜡包埋活检组织标本中 ERCC1 和 RRM1 的表达水平,并分析其与临床病理特征以及疗效、预后的相关性。124 例均为接受以铂类为基础的三代药物联合化疗的初治患者。结果:ERCC1、RRM1 表达阳性者分别为 43 例(35%)和 50 例(40%)。ERCC1 及 RRM1 的表达与疗效相关,ERCC1 表达阴性者疗效达 PR 的患者(54%)明显高于阳性者(33%),差异有统计学意义($P=0.022$)。同样,RRM1 表达阴性患者疗效为 PR 的明显高于 RRM1 阳性者(53% vs 34%, $P=0.042$)。ERCC1 和 RRM1 同时阴性表达者的中位生存时间明显长于同时阳性表达者(11.7 个月 vs 9.2 个月, $P=0.025$)。多因素分析表明,ERCC1 为独立的预后预测因素($P=0.0066$)。结论:ERCC1 的表达与晚期非小细胞肺癌预后及含铂治疗方案疗效相关。

【关键词】 ERCC1; RRM1; 非小细胞肺癌; 含铂方案; 疗效; 预后

doi: 10.3969/j.issn.1671-7163.2013.03.004

【中图分类号】 R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7163(2013)03-0186-05

Expression of ERCC1, RRM1 in Advanced Non - Small Cell Lung Cancer and Therapeutic Effect of Platinum - based Chemotherapy as well as Its Prognosis

WANG Xin, ZHI Xiu - yi. Department of Thoracic Surgery, Xuanwu hospital, Capital Medical University Beijing 100053, China

【Abstract】 Objective: To determine a role of ERCC1 and RRM1 expression in predicting response and survival in Chinese patients with advanced stage non - small cell lung cancer (NSCLC) treated with platinum - based chemotherapy. **Methods:** Formalin - fixed, paraffin - embedded biopsy tissues were retrospectively obtained from 124 advanced (stage III b and IV) NSCLC patients treated with platinum - based chemotherapy. Protein expression levels of ERCC1 and RRM1 were determined by immunohistochemistry (IHC). Associations between expression of ERCC1 and RRM1 and clinic - pathologic parameters were analyzed. **Results:** The study showed that ERCC1 and RRM1 expression was detected in 43 (35%) and 50 (40%) of the 124 tumor samples respectively. Expression of ERCC1 and RRM1 was associated with tumor response. Fifty - four percent patients whose tumors did not express ERCC1 had partial response (PR) compared with 33% whose tumors expressed the protein ($P=0.022$). Similarly, 53% patients whose tumor did not express RRM1 had PR compared with 34% whose tumors expression the protein ($P=0.042$). Further, patients whose tumors lacked ERCC1 but not RRM1 expression had a longer median survival time than those tumors expressed ERCC1 (11.7 months vs 9.2 months; $P=0.025$), which was independent of other prognostic factors ($P=0.0066$). **Conclusions:** Tumor ERCC1 expression is associated with tumor response and patients' survival in Chinese advanced NSCLC patients treated with platinum - based regimen and may serve as a biomarker in predicting tumor response and clinical outcome in the patient population.

【Key words】 ERCC1; RRM1; NSCLC; Platinum - based chemotherapy; Therapeutic effect; Prognosis

肺癌是当前世界发病率和死亡率增长最快的恶性肿瘤,已成为我国恶性肿瘤的第一杀手^[1-3]。非小细胞肺癌(non - small cell lung cancer, NSCLC)占

肺癌总患者数的 80% ~ 85%。初诊时 70% ~ 80% 的 NSCLC 患者已为局部晚期或晚期,失去手术治疗机会,内科治疗是主要的治疗方式。90 年代随

着三代抗肿瘤药物如吉西他滨(Gemcitabine)、紫杉醇(Paclitaxel)等的问世并与含铂方案联合,其有效率和患者生存期有所改善,但远不尽人意。其中药物抵抗是治疗失败的主要原因。

目前非小细胞肺癌 ERCC1 及 RRM1 等基因表达与含铂方案化疗效和预后相关性的研究有以下特点:①大多数研究对象为术后辅助治疗患者或早期患者;②检测方法复杂,成本较高,不易临床推广;③亚洲患者的数据较少^[9~11]。因此本研究回顾性分析 124 例铂类联合化疗的初治晚期(ⅢB、Ⅳ期)非小细胞肺癌患者,采用免疫组化方法检测 ERCC1、RRM1 等的表达情况,分析它们同疗效、生存期的相关性,筛选能够应用于临床、指导治疗选择的分子标志物,寻找方便、经济、准确的检测方法。

1 临床资料

1.1 研究对象

收集宣武医院胸外科 2004 年 1 月至 2009 年 1 月的ⅢB 和Ⅳ期非小细胞肺癌患者 124 例临床及病理资料。所有入组患者均符合以下条件:经病理检查确诊为非小细胞肺癌(包括腺癌、鳞癌、大细胞癌)的初治患者,有病例组织学标本;经完善的分期检查确定分期为ⅢB 或Ⅳ期;接受以铂类为基础的三代药物联合化疗,治疗方案包括 GP(GC),TP(TC),NP(NC);有明确的随访资料,包括电话、地址等,依从性好。所有患者按 RECIST 标准进行疗效评价,2 周期疗效初判,3 或 4 周期进行疗效确认。

1.2 标本及试剂

搜集标本共 124 例,均为石蜡包埋组织标本,其中内镜下标本 25 例,CT/B 超引导下穿刺标本 84 例,淋巴结活检标本 15 例。鼠抗人 ERCC1 单克隆抗体(克隆 8F1)(美国 LAB VISION 公司);鼠抗人 RRM1 多克隆抗体(cDNA 克隆 MGC:2326)(美国 Potientech Group 公司),免疫组化试剂盒为北京中杉金桥生物技术有限公司产品。

1.3 实验方法

4 μm 厚石蜡切片,二甲苯中脱蜡,梯度酒精水化,PBS 清洗,抗原修复,滴加 I 抗(工作浓度 ERCC1、RRM1 为 1:100、β-tubulin、MRP1 及 LRP 为 1:50),孵育,滴加增强复合物,滴加 II 抗,置于湿盒内,37℃孵育 30 min,PBS 清洗后,DAB 试剂盒显色,苏木精复染细胞核,盐酸酒精分化,酒精脱水,二甲苯透明 30 min,中性树胶 1 滴,盖玻片封片。

1.4 结果判定

ERCC1 以细胞核被染成棕黄色或深棕黄色为阳性细胞(图 1),RRM1 以细胞浆被染成棕黄色或深棕黄色为阳性细胞(图 2)。其表达水平采用半定

量的方法进行评价,染色强度的范围为 0~3 级:0 级,无;1 级,弱;2 级,中度;3 级,重度。阳性细胞分布区域为 1(1%~25%),2(26%~50%),3(51%~75%)和 4(76%~100%)。染色的强度和分布范围的乘积即为免疫学反应强度的评分,总分 <2 为阴性、≥2 为阳性。

1.5 疗效评价

依据实体肿瘤疗效评价标准(RECIST 标准)对各种肿瘤病灶定期行影像学检查。疗效分为完全缓解(Complete Response, CR)、部分缓解(Partial Response, PR)、疾病稳定(Stable Disease, SD)和疾病进展(Progressive Disease, PD)。近期客观有效为 CR + PR,计算化疗有效率。总生存时间(Over survival, OS)定义为患者开始治疗至患者死亡或末次随访时间。无疾病进展时间(Progression free survival, PFS)从第一次给药至疾病进展或死亡时间。

1.6 统计学方法

统计学处理应用统计软件 SAS 8.0 进行数据处理,各组之间的临床特征采用 χ^2 检验。使用 COX 回归进行多因素分析,生存分析采用 Kaplan-Meier 法,生存率的比较采用 log-rank 法进行显著性检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ERCC1 及 RRM1 的表达与临床病理特征的相关性分析

在 124 例患者中,ERCC1 阳性者 43 例(34.68%,图 1),RRM1 阳性者 50 例(40.32%,图 2),其中 34 例(27.42%)患者 ERCC1 及 RRM1 同时为阳性表达,65 例患者 ERCC1 及 RRM1 同时为阴性表达。数据分析显示,ERCC1 及 RRM1 表达水平呈正相关($P < 0.001$)。结合临床病理资料分析显示:ERCC1 阳性表达者发生远处转移数目(>1)机率高于阴性表达患者($P = 0.024$),而 RRM1 的表达水平则与转移无关;患者的年龄、性别、病理类型及临床分期等其它临床病理特征,均未发现与 ERCC1 或 RRM1 表达相关。见表 1。

2.2 ERCC1 及 RRM1 的表达与含铂方案疗效的相关性分析

在 124 例含铂方案治疗的患者中,58 例(46.77%)疗效为 PR,23 例(18.55%)疗效为 SD(病情稳定),43 例(34.68%)为 PD。数据分析显示,ERCC1 及 RRM1 同时阳性表达者疗效较差。在 ERCC1 阴性表达者中,约 54.32%(44/81)的患者疗效为 PR;在 ERCC1 阳性表达者中,达到 PR 的患者仅 32.56%(14/43),差异有统计学意义($P = 0.022$)。同样,在 RRM1 阳性表达患者中疗效为 PR

表1 124例患者临床特征与 ERCC1, RRM1 表达的关系

Tab. 1 Clinical characteristics of 124 patients and expression relationship of ERCC1 and RRM1

临床特征 Clinical characteristics	ERCC1		χ^2	P	RRM1		χ^2	P
	阳性(Positive)	阴性(Negative)			阳性(Positive)	阴性(Negative)		
年龄(Age)								
<60岁(Year)	12(27.91)	34(41.98)	2.3824	0.1227	14(28.00)	33(44.59)	3.4911	0.0617
≥60岁(Year)	31(72.09)	47(58.02)			36(72.00)	41(55.41)		
性别(Gender)								
男性(Male)	28(65.12)	53(65.43)	0.0012	0.9719	28(56.00)	52(70.27)	2.6543	0.1033
女性(Female)	15(34.88)	28(34.57)			22(44.00)	22(29.73)		
组织学类型(Histology)								
腺癌(Adenocarcinoma)	28(65.12)	54(66.67)	1.3575	0.5201	33(66.00)	50(67.57)	0.1044	0.9491
鳞癌(Squamous cell carcinoma)	12(27.91)	17(20.99)			12(24.00)	16(21.62)		
其它(Others)	3(6.98)	10(12.35)			5(10.00)	8(10.81)		
分期(Stage)								
IIIb	9(20.93)	22(27.16)	0.5815	0.4457	15(30.00)	16(21.62)	1.1171	0.2905
IV	34(79.07)	59(72.84)			35(70.00)	58(78.38)		
胸腔积液(Pleura effusion)								
有 Yes	11(25.58)	27(33.33)	0.5815	0.3728	12(24.00)	28(37.84)	2.6147	0.1059
无 No	32(74.42)	54(66.67)			38(76.00)	46(62.16)		
转移灶数目(Number of disease site)								
1	23(53.49)	26(32.10)	5.3768	0.0204	24(48.00)	23(31.08)	3.6289	0.0568
>1	20(46.51)	55(67.90)			26(52.00)	51(68.92)		
疗效(Response)								
PR	14(32.56)	44(54.32)	5.3469	0.0690	18(36.00)	40(54.05)	3.9130	0.1211
SD	10(23.26)	13(16.05)			11(22.00)	12(16.22)		
PD	19(44.19)	24(29.63)			21(42.00)	22(29.73)		
合计(Total)	43(34.68)	81(65.32)			50(40.32)	74(59.68)		

的患者为 36.00% (18/50), 明显低于 RRM1 表达阴性的患者 54.05% (40/74), 差异有统计学意义 ($P = 0.042$)。见表 2。

表2 患者临床疗效同 ERCC1, RRM1 表达的关系

Tab. 2 Relationship between clinical efficacy and ERCC1, RRM1 expression

项目 Item	临床疗效(Response)		P
	PR(%)	SD + PD(%)	
ERCC1			
阳性(Positive)	14(32.56)	29(67.44)	0.022
阴性(Negative)	44(54.32)	37(45.68)	
RRM1			
阳性(Positive)	18(36.00)	32(64.00)	0.042
阴性(Negative)	40(54.05)	34(45.95)	

2.3 ERCC1 及 RRM1 的表达与预后的相关性分析

ERCC1 阴性患者总生存时间明显长于 ERCC1 阳性患者, 中位时间分别为 13.4 个月及 9.1 个月 ($P = 0.006$), 见图 3。但在 RRM1 中未得到有统计学差异的结果(图 4)。另外, 与 ERCC1 和 RRM1 同时阳性的患者相比, 两者同时阴性的患者的生存时间明显延长, (11.7 个月 vs 9.2 个月, $P = 0.025$)。见图 5。

2.4 多因素分析结果

多因素分析显示, ERCC1 阳性表达增加了含铂方案治疗晚期非小细胞肺癌患者的死亡风险约 2 倍。COX 回归结果显示, ERCC1 表达 (Hazard Ratio, 1.715; 95% CI, 1.161 ~ 2.532; $P = 0.0066$)、远处转移数目 (Hazard Ratio, 1.880; 95% CI, 1.258 ~ 2.809; $P = 0.0021$)、体力状态评分 (ECOG 0 ~ 1 vs 2) (Hazard Ratio, 3.120; 95% CI, 2.450 ~ 4.761; $P = 0.0034$) 三者为独立的预后影响因素。而 RRM1 表达情况以及其它临床病理特征, 如年龄、性别、病理类型、分期等均未获阳性结果。

3 讨论

众所周知, 传统的化疗模式对晚期患者疗效及生存的改善有限。随着与化疗药物疗效相关的靶基因的出现, 及其显示出的其在疗效和生存预测中的作用, 为实现个体化的化疗奠定了基础。如核苷酸修复系统中的重要组成因子 ERCC1 及 RRM1 已经被多组研究证实其在铂类、吉西他滨的耐药机制中扮演了重要的角色^[11-17], 可以作为预测铂类、吉西他滨联合治疗方案疗效的重要分子标志。但我们仍面临实验室研究结果与临床实践转化中的巨大鸿沟。因为对于大部分晚期 NSCLC 患者, 病理学诊断

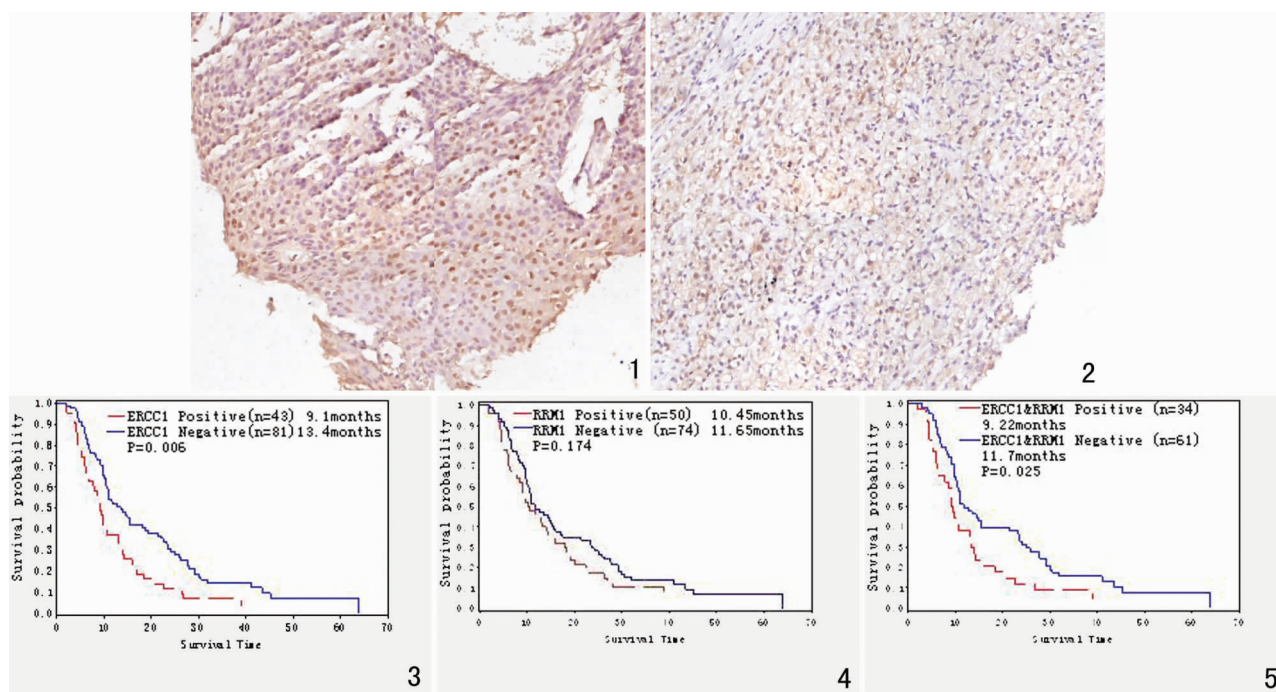


图1 ERCC1在非小细胞肺癌组织表达阳性(免疫组化Envision法×200) 图2 RRM1在非小细胞肺癌组织表达阳性(免疫组化Envision法×200) 图3 ERCC1表达同患者生存的相关性 图4 RRM1表达同患者生存的相关性 图5 ERCC1和RRM1同时阳性和患者生存的相关性

Fig. 1 Positive expression of ERCC1 in NSCLC tissues (IHC ×200) Fig. 2 Positive expression of RRM1 in NSCLC tissues (IHC ×200) Fig. 3 Overall survival according to the expression of ERCC1 Fig. 4 Overall survival according to the expression of RRM1 Fig. 5 Overall survival according to the expressions of ERCC1 and RRM1

通常是通过支气管镜或CT/B超引导下穿刺活检的手段进行,由此得到的肿瘤组织有限,为ERCC1及RRM1在mRNA水平的检测带来了一定困难。另一方面,mRNA水平的检测方法复杂,花费较高。相比较而言,免疫组化检测ERCC1及RRM1蛋白水平的表达就凸显出简便、成本低、所需肿瘤组织较少、易推广的优点。因此,以免疫组化这一临床医师和病理科医师均熟悉的方法检测ERCC1和RRM1,更容易应用于临床推广。

近期几组研究探讨了ERCC1、RRM1等免疫组化表达与晚期非小细胞肺癌疗效与生存的关系,如Lee等^[18]研究表明,非小细胞肺癌患者中,ERCC1高表达患者生存期缩短,仅ERCC1是独立的预后因素。Ota等^[19]检测了156例接受含铂方案治疗的晚期非小细胞肺癌患者ERCC1、BCRP、BRCA1等的表达,ERCC1阳性患者生存期缩短,但与疗效及PFS无明显相关性。本研究证实ERCC1与RRM1表达与顺铂和吉西他滨为基础方案疗效相关,但仅ERCC1表达可以预测晚期非小细胞肺癌患者的生存。

ERCC1、RRM1是预测或预后因素,各家报道不一,其中有两组研究值得关注。Olaussen等^[10]分析761例早期NSCLC完全切除术后患者ERCC1表达与长春瑞滨/顺铂术后辅助治疗疗效及生存的相关性,结果显示,在接受NP方案辅助治疗组,ERCC1

表达阳性者生存期短于ERCC1表达阴性患者,而在未接受辅助治疗患者中,ERCC1阳性患者生存优于ERCC1阴性者。Zheng等^[11]研究表明,I期完全切除且未接受辅助化疗的患者,RRM1单独或与ERCC1同时表达阳性者PFS和DS均长于RRM1单独或ERCC1同时阴性表达者。以上研究说明ERCC1和RRM1不仅是疗效预测因子,亦为预后预测因素。本研究COX回归分析表明ERCC1是独立预后因素,与上述早期NSCLC的研究结果一致。但RRM1的表达与生存无关,可能原因是:①124例患者中采用GP方案治疗的患者仅为54例,样本量较小,不足以得出有统计学意义的结果;②本试验为回顾性研究,其中不可避免的混杂因素亦可能影响试验的结果;③对于中国NSCLC患者,RRM1确非预后因素。

为何ERCC1的表达状况在含铂方案治疗和未经治疗患者的预测意义不同?即在含铂方案治疗的患者,ERCC1高表达者有较短的生存期,而未经治疗、ERCC1高表达患者则预示生存期的缩短?Friedberg等^[20]分析了可能存在的原因:①癌变模型的假设认为癌是进行性基因损伤在上皮细胞内积聚的结果,基因广泛损伤的肺癌更具有恶性表型,表现为生长速度快,转移扩散能力强。肺癌基因改变的个体差异较大,从数个到广泛基因改变,其中具有

广泛基因异常的癌细胞易于逃避免疫和促凋亡监护,具有增殖优势,若 ERCC1 代表着 DNA 损伤修复的能力,当其低表达时,核苷酸修复能力的破坏,可能引起基因不稳定性增加,使其更加具有恶性表型,生长速度快,转移扩散能力强;②铂类抗癌作用的主要靶点为 DNA,铂 DNA 加合物的形成,阻止其复制及转录,造成细胞死亡。细胞对于许多化疗药物或放射线造成的 DNA 损伤的一个最常见的保护性反应是细胞周期 G₂/M 期延长或停滞。ERCC1 过表达可使 DNA 修复能力增加,导致停滞在 G₂/M 期损伤的 DNA 迅速修复,致其对顺铂的耐药^[21]。

ERCC1 在不同的阶段可能具有不同的作用。通过预防突变,ERCC1 可减少癌症的发生,或者阻止已经存在的肿瘤进展。因此对于未进行化疗的早期 NSCLC 患者,ERCC1 是预后好的标志。而对于辅助化疗或晚期 NSCLC,若进行化疗则可能导致耐药。对此尚需前瞻、大样本、多中心研究证实。

近年来随着药物基因组学和蛋白组学的发展,晚期非小细胞肺癌的治疗也取得了很大发展。以“个体化治疗”理论为基础,我们需要寻找更多特异性强的基因来预测化疗药物的疗效、安全性、毒副作用,为患者选择高效低毒的治疗方案提供依据。本试验结果显示,DNA 修复基因与晚期 NSCLC 患者的预后和疗效相关,其中 ERCC1 和 RRM1 的表达呈正相关,ERCC1 表达同铂类方案治疗疗效和预后相关。因此,我们可以认为,用免疫组化的方法检测 ERCC1 及 RRM1 的表达水平可以成为晚期 NSCLC 个体化治疗的依据,选择出更能从含铂方案中获益的患者。但本试验为回顾性的单中心研究,今后还需前瞻、大样本、多中心的随机对照研究来进一步论证。

参 考 文 献

- 1 Parkin DM, Yang L, Li LD, et al. Mortality time trends and the incidence and mortality estimation and projection for lung cancer in China. *Chin J Lung Cancer*, 2005, 8(4): 274 - 278
- 2 杨玲, 李连弟, 陈育德. 中国肺癌死亡趋势分析及发病死亡的估计与预测. *中国肺杂志*, 2005, 8(4): 274 - 278
- 3 支修益. 我国肺癌流行病学现状分析. *中国处方药*, 2009, 83(2): 56 - 57
- 4 Wouter L, Nicolaas GJ, Jan HJ. Molecular mechanism of nucleotide excision repair. *Genes & Dev*, 1999, 13(7): 768 - 785
- 5 Laura JN, Nikhil B, Richard DW. ERCC1 and Non - Small - Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2007, 356(24): 2538 - 2541
- 6 Bepler G, Gautam A, McIntyre LM, et al. Prognostic significance of molecular genetic aberrations on chromosome segment 11p15.5 in non - small - cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2002, 20(5): 1353 - 1360
- 7 Rosell R, Scagliotti G, Danenberg KD, et al. Transcripts in pre-

- treatment biopsies from a three-arm randomized trial in metastatic non - small - cell lung cancer. *Oncogene*, 2003, 22(23): 3548 - 3553
- 8 Rosell R, Danenberg KD, Alberola V, et al. Ribonucleotide reductase messenger RNA expression and survival in gemcitabine/cisplatin treated advanced non - small - cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(4): 1318 - 1325
- 9 Simon GR, Ismail - Khan R, Bepler G. Nuclear excision repair - based personalized therapy for non - small cell lung cancer: From hypothesis to reality. *Int. J. Biochem. Cell Biol*, 2007, 39(7 - 8): 1318 - 1328
- 10 Olausson KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA Repair by ERCC1 in Non - Small - Cell Lung Cancer and Cisplatin - Based Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med*, 2006, 355(10): 983 - 991
- 11 Zheng Z, Chen T, Li X, et al. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med*, 2007, 356(8): 800 - 808
- 12 Ceppi P, Volante M, Novello S, et al. ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non - small - cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine. *Ann Oncol*, 2006, 17(12): 1818 - 1825
- 13 Vilmar AC, Santoni - Rugiu E, Sørensen JB. ERCC1 and histopathology in advanced NSCLC patients randomized in a large multicenter phase III trial. *Ann Oncol*, 2010, 21(9): 1817 - 1824
- 14 Hubner RA, Riley RD, Billingham LJ, et al. Excision repair cross - complementation group 1 (ERCC1) status and lung cancer outcomes: a meta - analysis of published studies and recommendations. *PLoS One*, 2011, 6(10): e2516
- 15 Rosell R, Danenberg KD, Alberola V, et al. Ribonucleotide reductase messenger RNA expression and survival in gemcitabine/cisplatin - treated advanced non - small - cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(4): 1318 - 1325
- 16 Davidson JD, Ma L, Flagella M, et al. An increase in the expression of ribonucleotide reductase large subunit 1 is associated with gemcitabine resistance in non - small cell lung cancer cell lines. *Cancer Res*, 2004, 64(11): 3761 - 3766
- 17 Bepler G, Sharma S, Cantor A, et al. RRM1 and PTEN As Prognostic Parameters for Overall and Disease - Free Survival in Patients With Non - Small - Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2004, 22(10): 1878 - 1885
- 18 Lee HW, Choi YW, Han JH, et al. Expression of excision repair cross - complementation group 1 protein predicts poor outcome in advanced non - small cell lung cancer patients treated with platinum - based doublet chemotherapy. *Lung Cancer*, 2009, 65(3): 377 - 382
- 19 Ota S, Ishii G, Goto K, et al. Immunohistochemical expression of BCRP and ERCC1 in biopsy specimen predicts survival in advanced non - small - cell lung cancer treated with cisplatin - based chemotherapy. *Lung Cancer*, 2009, 64(1): 98 - 104
- 20 Friedberg EC. How nucleotide excision repair protects against cancer. *Nat Rev Cancer*, 2001, 1(1): 22 - 33
- 21 Reed E. ERCC1 and clinical resistance to platinum - based therapy. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(17): 6100 - 6102

(收稿日期: 2012 - 08 - 13)

(编辑: 张萍)