基础研究

DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2011.10.013

维吾尔民族非小细胞肺癌组织中的 ERCC1、BRCA1 的表达及预后关系的研究

穆清爽，韩利梅

（新疆医科大学第二附属医院呼吸科，新疆 830063）

【摘 要】目的：研究探讨维吾尔民族非小细胞肺癌组织中 DNA 切除修复交叉互补基因 1（Excision repair cross-complementing 1，ERCC1）、乳腺癌易感基因 1（Brest cancer susceptibility gene 1，BRCA1）的表达与患者预后及生存的关系。方法：收集 2004 年 1 月-2008 年 12 月间的 80 例维吾尔族 NSCLC 病灶活检的福尔马林固定标本，采用免疫组化方法检测 ERCC1、BRCA1 的表达情况，将患者的疗效和生存资料与该指标的表达进行比较。结果：80 例患者中，ERCC1 染色阳性率为 38.6%(31/80)，与患者的年龄、性别、病理类型、TNM 分期无相关性，与吸烟史及 PS 评分有关。BRCA1 染色阳性率为 88.8%(71/80)，表达与患者年龄、性别、吸烟史、TNM 分期、病理类型均无关，与 PS 评分有关。ERCC1、BRCA1 表达对中位生存用 Kaplan-Meier 进行单因素生存分析，其差异无统计学意义（$P>0.05$）。ERCC1 阴性患者生存期长于阳性，1 年生存率有统计学意义（$P=0.035$），但总生存无差异。结论：ERCC1 阴性表达有助于预测维吾尔族患者预后及生存，BRCA1 表达暂无统计学意义。本研究可为临床上维吾尔民族非小细胞肺癌患者个体化治疗及判断预后提供参考。

【关键词】非小细胞肺癌；ERCC1；BRCA1；预后

【中国图书分类法分类号】R734.2 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-05-29

Expression of ERCC1, BRCA1 and prognosis in non-small cell lung cancer of Uygur patients

MU Qing-shuang, HAN Li-mei

(*Department of Respiration, the Second Teaching Hospital of Xinjiang Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the relationship of expression of ERCC1 and BRCA1 and prognostic in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) of Uygur patients. *Methods*: The formalin-fixed biopsy speciments of 80 cases of NSCLC Uygur patient from January 2004 to December 2008 are reviewed.We detect the expression of ERCC1 and BRCA1 by immunohistochemical method. Then we analyze the relationship of these two genes and prognostic of the patients. *Results*: In these 80 cases, positive expression rates of ERCC1 was 38.6%(31/80), and this gene is no correlation with age, gender, clinical stage and pathology, but is correlation with smoking and PS score.Positive expression rates of BRCA1 was 88.8%(71/80), and this gene is no correlation with age, gender, smoking, clinical stage and pathology, but is correlation with PS score.The expression of ERCC1 and BRCA1 to median survival weeks is analyzed by Univariate analysis in Kaplan-Meier method, which display the difference is no statistically significant ($P>0.05$).The negative expression of ERCC1 has longer life than the positive ones, and the difference in survival rate of 1 year is statistically significant ($P=0.035$). But in overall survival the difference is no statistically significant. *Conclusion*: The negative expression of ERCC1 could help to predict the prognosis and survival time in advanced non-small cell lung cancer of Uygur patients.The expression of BRCA1 was no statistically significant in NSCLC of Uygur patients temporarily.The result of this study may provide new sight for clinical therapy and prognosis to individual NSCLC Uygur patients.

【Key words】non-small cell lung cancer(NSCLC); ERCC1; BRCA1; prognosis

肺癌已经成为全球癌症的首要死因，早期诊断困难，治疗效果差，已成为当今肿瘤死亡的主要原因。随着对肿瘤发生、发展及化疗耐药分子机制认识的不断深入，已证实一些基因表达的改变与化疗敏感性有关[1]，寻找并鉴定这类分子标志对优化化疗方案、制定个性化治疗计划不仅能提高疗效，还可避免不必要的毒副反应。目前多项研究表明 DNA 切除修复交叉互补基因 1（Excision repair cross-complementing 1，ERCC1）及乳腺癌易感基因（Breast cancer susceptibility gene

作者介绍：穆清爽（1983-），女，住院医师，硕士，研究方向：肺癌的临床研究。

1，BRCA1）在肺癌发生、发展及化疗耐药产生机制密切相关。新疆汉族和维吾尔民族存在着明显的种族差异性，但国内对少数民族的研究报道较少，故本文研究回顾性分析80 例新疆维吾尔民族非小细胞肺癌患者，检测 ERCC1、BRCA1 的表达情况，并与临床特征、中位生存期、预后等进行比较，指导临床，从而实现少数民族的个体化治疗。

1　资料与方法

1.1　研究对象

随机抽取新疆医科大学附属肿瘤医院 2004 年 1 月-2008 年 12 月行手术切除并经病理确诊的石蜡包埋维族 NSCLC 组织标本 27 例，气管镜、病灶活检福尔马林固定标本 53 例。样本量占全院比例约 2%。大部分患者为男性（男性 60 例，女性 20 例）；中位年龄 58 岁（范围 21~78 岁）；其中>60 岁 34 例，≤60 岁 46 例。按 WHO 肺癌组织分类标准进行组织分型：鳞状细胞癌 32 例，腺癌 46 例，其他 2 例；根据 UICC 2002 年修订标准进行 TNM 分期，其中Ⅰ期 14 例，Ⅱ期 8 例，Ⅲ期 36 例，Ⅳ期 22 例。绝大部分病人 ECOG PS 评分 0~1 分（PS 0 分 21 例，1 分 47 例，2 分 12 例）；吸烟者 50 例，不吸烟者 30 例。所有病例均为初治病人，27 例为手术病人，术后予以放疗或辅助化疗，53 例非手术病人，予以铂类为基础的化疗。

1.2　ERCC1、BRCA1 的检测方法

采用免疫组化 Elivision™ plus[2]标准方法检测 ERCC1、BRCA1 蛋白在石蜡包埋的病理标本中的表达水平。

组织石蜡切片常规脱蜡水化后，进行预处理，以 3%的 H_2O_2 去离子水孵育 10 min，阻断内源性过氧化物酶，蒸馏水洗 3 次，每次 2 min；分别滴加鼠抗人 ERCC1（1:100 倍稀释）与 BRCA1 单抗，室温孵育 1~2 h，蒸馏水洗 3 次，每次 2 min；滴加一抗，37℃孵育 20 min，蒸馏水洗 3 次，每次 2 min；滴加二抗工作液，37℃孵育 20~30 min，蒸馏水洗 3 次，每次 2 min；应用 DAB-H_2O_2 显色 5 min；自来水充分冲洗，苏木素复染，脱水，二甲苯透明，中性树脂封片、编号。

1.3　判断标准

ERCC1 蛋白阳性染色者在细胞核染色呈棕黄色或棕红色颗粒沉着，BRCA1 蛋白阳性染色者在细胞核有棕黄色颗粒沉着。在 400×视野下，计算 1 000 个肿瘤细胞中阳性细胞数，参照 Wachters 等[3]方法来分析免疫组织化学 ERCC1 及 BRCA1 的表达水平，即阴性表达（-）：不表达或阳性细胞数≤10%；阳性表达（+）：视野中阳性细胞>10%。由病理科两位医师（其中一位为主任医师）在不知道临床资料的情况下对标本染色结果进行判断。

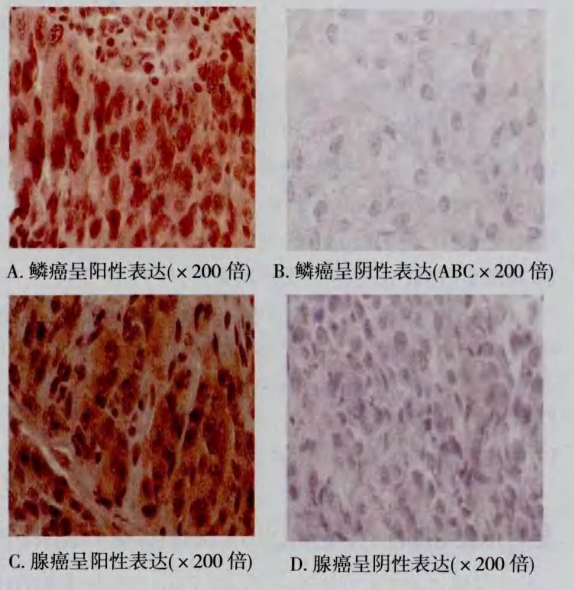
1.4　统计学处理

采用统计学软件 SPSS 17.0，检验水准 α=0.05。以 P<0.05 为有统计学意义。

2　结　果

2.1　ERCC1 免疫组化染色结果

ERCC1 蛋白定位于肿瘤细胞细胞核内，呈棕黄色或棕红色颗粒，偶见于胞浆内。80 例可供评价的患者中，ERCC1免疫组化染色阳性患者为 31 例，阳性率为 38.8%（31/80）；ERCC1 免疫组化染色阴性者 49 例（参见图 1）。



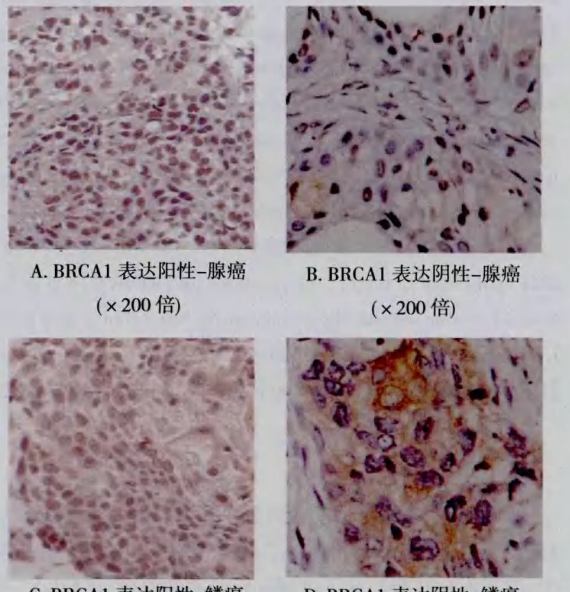
A. 鳞癌呈阳性表达（×200 倍）　B. 鳞癌呈阴性表达（ABC×200 倍）

C. 腺癌呈阳性表达（×200 倍）　D. 腺癌呈阴性表达（×200 倍）

图 1　NSCLC 肿瘤组织 ERCC1 免疫组化结果

2.2　BRCA1 免疫组化染色结果

BRCA1 蛋白阳性染色者在细胞核有棕黄色颗粒沉着。BRCA1 表达阳性的为 71 例，阳性率为：88.8%（71/80），BRCA1 表达阴性者 9 例（见图 2）。



A. BRCA1 表达阳性-腺癌（×200 倍）　B. BRCA1 表达阴性-腺癌（×200 倍）

C. BRCA1 表达阳性-鳞癌（×200 倍）　D. BRCA1 表达阴性-鳞癌（×200 倍）

图 2　NSCLC 肿瘤组织 BRCA1 免疫组化结果

2.3 ERCC1、BRCA1 表达和临床特征之间的关系

ERCC1 表达阳性与 ERCC1 表达阴性患者吸烟史、PS 评分分布有统计学意义（χ^2=3.927，P=0.048；χ^2=4.099，P=0.024），其它临床特征的分布（年龄、性别、病理类型、TNM 分期）在两组之间没有显著差异（见表 1）。

表 1 ERCC1 表达与临床特征的关系

临床特征	ERCC1 +（%）	ERCC1 −（%）	χ^2	P
年龄（年）			0.653	0.248
>60	11（34.4）	21（65.6）		
≤60	20（43.5）	26（56.5）		
性别			0.071	0.796
男	22（36.7）	38（63.3）		
女	8（40）	12（60）		
吸烟史			3.927	0.048
吸烟	14（28）	36（72）		
不吸烟	15（50）	15（50）		
PS 评分			4.099	0.024
0+1	30（44.1）	38（55.9）		
2	1（8.3）	11（91.7）		
病理类型			0.107	0.815
腺癌	17（37）	29（63）		
鳞癌	13（40.6）	19（59.4）		
TNM 分期			0.051	0.521
Ⅰ+Ⅱ	7（31.8）	15（68.2）		
Ⅲ+Ⅳ	20（34.5）	38（65.5）		
BRCA1			80	0.000
+	29（93.5）	42（85.7）		
−	2（6.5）	7（14.3）		

BRCA1 表达阳性与 BRCA1 表达阴性患者 PS 评分分布有统计学意义（χ^2=6.135，P=0.042），其他各临床特征（年龄、性别、吸烟史、病理类型、TNM 分期）之间的分布在两组之间没有显著差异（见表 2）。

ERCC1 表达与 BRCA1 表达相关（χ^2 =80，P=0.000）。

2.4 ERCC1、BRCA1 表达与中位生存期之间的关系

ERCC1阳性组患者中位生存期（The median survival time，MST）为 109 周（95%CI：34.1-183.9）；ERCC1 阴性组患者MST 为 78 周（95%CI：42.8-113.2），两者中位生存期相比无统计学意义（P=0.998），提示ERCC1阳性组患者中位生存期与ERCC1 阴性组无差别（见图 3）。

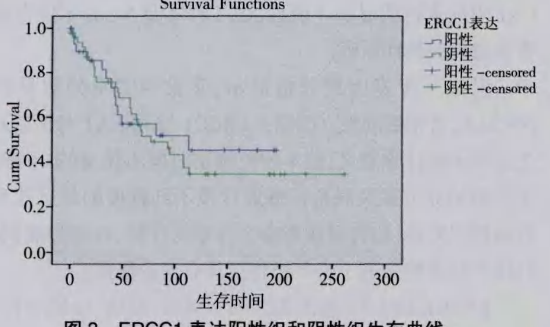


图 3 ERCC1 表达阳性组和阴性组生存曲线

表 2 BRCA1 表达与临床特征的关系

临床特征	ERCC1 +（%）	ERCC1 −（%）	χ^2	P
年龄（年）			0.016	0.900
>60	30（88.2）	4（11.8）		
≤60	41（89.1）	5（10.9）		
性别			0.042	0.838
男	53（88.3）	7（11.7）		
女	18（90）	2（10）		
吸烟史			1.411	0.235
吸烟	46（92）	4（8）		
不吸烟	25（83.3）	5（16.7）		
PS 评分			6.135	0.042
0+1	66（91.7）	6（8.3）		
2	5（62.5）	3（37.5）		
病理类型			0.352	0.460
腺癌	40（87）	6（13）		
鳞癌	30（93.8）	2（6.3）		
TNM 分期			0.173	0.700
Ⅰ+Ⅱ	19（86.4）	3（13.6）		
Ⅲ+Ⅳ	52（89.7）	6（10.3）		

BRCA1 阳性组患者 MST 为 78 周（95%CI：44.9-111.1）；BRCA1 阴性组患者 MST 为 83 周，两者中位生存期相比无统计学意义（P=0.377），即 BRCA1 阳性组患者中位生存期与 BRCA1 阴性组无差别（见图 4）。

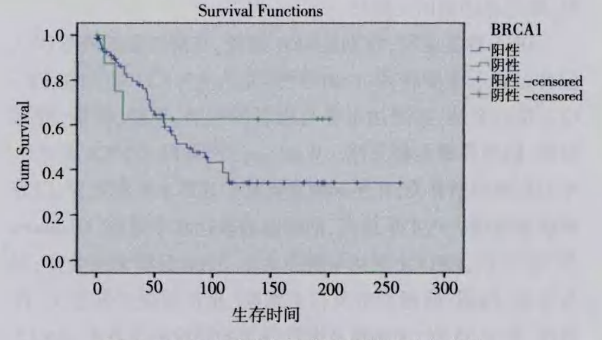


图 4 BRCA1 表达阳性组和阴性组生存曲线

2.5 ERCC1、BRCA1 表达与生存期的关系

采用 *Kaplan-Meier* 法进行生存分析，ERCC1 表达阳性患者 31 例，其 1 年生存率为 38.7%，ERCC1 表达阴性患者49 例，其 1 年生存率为 63.3%。可见 ERCC1 表达阴性组生存曲线较阳性组坡度大，下降平缓，采用 *log-rank* 法检验，两组生存曲线比较差异有统计学意义（P=0.035），结果表明，ERCC1 表达是不良预后因素，ERCC1 表达阴性者生存期较长，ERCC1 是患者生存期的影响因素。BRCA1 表达不影响生存（见表 3）。

表 3 ERCC1、BRCA1 表达的生存分析

临床特征		合	1年生存率	总生存期（95%CI）	P
ERCC1表达	+	31	38.7	90（59.4-120.3）	0.035
	−	49	63.3	94（137.6-204.4）	
BRCA1表达	+	71	53.5	148（119.9-176.6）	0.974
	−	9	55.6	117（55.3-178.4）	

3 讨 论

3.1 ERCC1、BRCA1 表达与临床特征之间的关系

以铂类药物为基础的联合化疗是晚期非小细胞肺癌化疗的首选基本方案[4]，被认为可延长生存期。铂类药物对肿瘤的杀伤作用主要是形成铂-DNA 复合物，引起 DNA 损伤导致细胞死亡[5]。通过核苷酸切除修复（Nucleotide excision repair，NER）途径去除铂类药物导致 DNA 链内加合物被认为是铂类药物耐药的主要机制[6]，故 NER 在铂类耐药中起着关键的作用。

ERCC1和BRCA1是NER途径中起关键作用的酶。ERCC1 位于 19 号染色体长臂（19q13.2-19q13.3），它参与肺癌的发病并与铂类药物化疗敏感性有关，具有损伤 DNA 5'的识别功能，并有 5'-3'核酸内切酶活性，与 XPF 形成复合物，插入 DNA 损伤部位从 5'端进行切割，被认为在 NER 过程中起着速度限制性作用，是 NER 途径的关键基因[7,8]。BRCA1 基因定位于人染色体 17q12-21，是多种 DNA 修复途径的组分，通过多条信号转导途径抑制细胞增殖、细胞生长，阻滞细胞周期于 G_2/M 期，诱导细胞凋亡，促是一个重要的细胞周期负调控子。BRCA1 也是 DNA 损伤修复结合蛋白，能通过多条信号转导途径激活 DNA 损伤修复的调控点，参与 DNA 损伤修复，维持基因组的完整性。

DNA 修复途径，特别是NER 途径，在抑制顺铂诱导DNA 损伤过程起重要作用。Lord等[9]研究认为NSCLC中存在 ERCC1 基因表达，其表达水平与患者的性别、年龄、体重、肿瘤分期、病理类型无相关性。Wachters 等[3]发现 ERCC1 表达水平与病理类型有关，在不同病理类型中表达水平有差异，以肺鳞状细胞癌表达水平最高，而肺腺癌表达水平最低。Olaussen 等[10]研究示，ERCC1 表达与肿瘤大小、TNM 分期无相关性，而与年龄、性别、病理类型及有无胸膜、血管侵袭显著相关，在男性、小于 55 岁、无胸膜及血管侵袭的肺腺癌患者中 ERCC1 高表达。本研究对 80 例 NSCLC 组织中 ERCC1 的表达进行了检测，结果表明，NSCLC 组织中存在 ERCC1 表达，其阳性表达率为 38.75%(31/80)，其表达与患者年龄、性别、TNM 分期、病理类型均无关，与吸烟史、PS 评分有关，这与 Lord 等报道相似。ERCC1 与 BRCA1 表达呈正相关提示瘤内 ERCC1 高表达可能同时伴有 BRCA1 表达升高的可能，这可能由于两者均参与同一条 NER 路径以修复 DNA 加合物。BRCA1 表达与患者年龄、性别、吸烟史、TNM 分期、病理类型均无关，与 PS 评分有关。与大部分研究结果一致[11,12]，但也有文献报道，与病理组织恶性分化程度相关[13,14]，恶性程度越高，BRCA1 的表达也越高，未有定论，有待于进一步研究。

3.2 ERCC1、BRCA1 表达与 NSCLC 预后的关系

ERCC1 表达水平能反映该细胞切除修复水平及细胞内外环境对该基因的调控。ERCC1 低表达患者可能具有对 DNA 损伤类化疗药物具有相对较高的敏感性，预示预后良好可能[15]。ERCC1 过表达可使停滞在 G_2/M 期的损伤 DNA 迅速修复，导致其对顺铂耐药，从而导致化疗有效率下降，继而化疗失败[16]。BRCA1 一方面可消除一系列 DNA 损伤剂引起的凋亡表型，从而增加肿瘤细胞对 DNA 损伤的药物的耐药性；另一方面可增加抗微管药物引起细胞凋亡的敏感性[17,18]。这些发现表明了 BRCA1 对化疗引起的凋亡具有不同调节功能。在肿瘤形成的初始阶段，BRCA1 突变或表达失活常常导致机体细胞的不稳定性，从而增加了发生肿瘤的几率，而对于已经发生肿瘤的患者，BRCA1 低表达却不易形成铂类耐药，增加化疗的有效率。

Olaussen 等[9]检测了 761 例 NSCLC 患者手术切除肿瘤组织中的 ERCC1 的表达情况，其中 ERCC1 阳性占 44%，ERCC1 阴性 56%。ERCC1 阴性的患者随机接受辅助化疗明显延长生存时间（P=0.002）；ERCC1 阳性患者无论是否接受辅助化疗与否，生存情况没有统计学上的差异（P=0.40）；对于没有接受辅助化疗的患者，ERCC1 阳性患者生存时间长于ERCC1 阴性患者（P=0.009）。他们认为：手术完全切除的ERCC1 阴性的 NSCLC 患者更适合基于顺铂的辅助化疗；对于未予辅助化疗的患者，ERCC1 阴性就是一个预示着较短生存期的独立预后因素。ERCC1 蛋白的两面性与近年把 DNA 修复看作双刃剑的理论相符，这说明 ERCC1 在肿瘤细胞中具有双重作用。

Rosell 等[16]检测了126例手术治疗后有长期随访的NSCLC 患者手术标本的 BRCA1 表达水平，结果显示，BRCA1 和疾病分期可作为 NSCLC 患者生存期的独立预后因子，BRCA1 高表达的 NSCLC 患者 3 年内的死亡风险比 BRCA1 低表达的患者高 1.98 倍，且进展期（ⅢA 期）患者的死亡风险比早期患者高 7.91 倍。

Soria 等[19]认为BRCA1比ERCC1有更好的预测意义，BRCA1阴性或低表达患者对顺铂联合吉西他滨或 VP16 敏感，BRCA1 阳性则适合用抗微管制剂。

本组资料从蛋白质水平上分析了 ERCC1、BRCA 基因表达与 NSCLC 患者生存期之间关系。Kaplan-Meier 生存分析显示，ERCC1 表达阴性患者 1 年生存率明显高于 ERCC1 表达阳性者，组间比较差异具有统计学意义，说明 ERCC1 是影响 NSCLC 患者生存期的因素，ERCC1 表达阴性者生存期长，这与 Lord 等研究结果一致。单因素分析中 BRCA1 阳性与阴性 1 年生存率相近，无统计学意义。在维吾尔族患者中 BRCA1 阳性表达明显高于阴性，由于样本量少，尚不能肯定是否为民族差异性所致。

但进一步多因素分析显示，年龄与TNM分期是影响NSCLC患者预后的独立因素。ERCC1 与 BRCA1 与预后及总生存期无统计学意义，但本研究随访时间不长，样本不够大，不同的治疗方案及联合区域放疗及不同程度的姑息营养支持也情况复杂，均有可能影响生存期的比较，可增加病例数，具体再分亚组来进一步分析将更具有理论依据。

ERCC1、BRCA1 基因表达与 NSCLC 发病、生物学行为、

预后等方面的关系正在被逐步阐明。尤其是 ERCC1、BRCA1 基因表达在化疗与辅助化疗中铂类药物耐药方面的研究更是越来越深入，根据 ERCC1、BRCA1 基因表达情况来决定 NSCLC 是否行辅助化疗和是否选择含铂类药物作为化疗的方案已被引起重视。本研究现实 BRCA1 在维吾尔族患者中阳性表达明显高于汉族，我们研究是小样本回顾性，需扩大样本含量进行前瞻性随机研究，并同时检测其他多个 DNA 修复基因，进一步积极指导临床，实现切实有效的“个体化”治疗。要达到这一目标也还存在很多问题，通过回顾性研究了解不同药物和基因表达之间的确切关系，在前瞻性研究中得到证实再将这种不同的表达落实到肿瘤的临床特点上或使检测的方法简便化才能真正做到临床可实践的个体化的治疗。

参 考 文 献

[1] Fong K M, Sekido Y, Gazdar A F, et al. Lung cancer.9:Molecular biology of lung cancer: clinical implications[J]. Thorax, 2003, 58(10):892-900.

[2] 肖永营，宋 勇，施 毅，等. 非小细胞肺癌患者 ERCC1 蛋白表达与铂类标准方案化疗敏感性的关系研究[J]. 临床肿瘤学杂志，2007，12(5):339-342.

[3] Wachters F M, Wong L S, Timens W, et al. ERCC1, hRad51, and BRCA1 protein expression in relation to tumor response and survival of stage Ⅲ/Ⅳ NSCLC patients treated with chemotherapy[J]. Lung Cancer, 2005, 50(2):211-219.

[4] MOK T S, Billingham L J, Woodroffe C M, et al. Mitomyciy ifosfamide, and cisplatin in unresectabal non-small cell lung cancer effects on survival and quality of life[J]. Clin Oncol, 1999, 17(10):3188-3194.

[5] Steven W, Johnson, James P, et al. Cisplatin and Its analogues[J]. Cancer: Principles and Practice of Oncology, USA, 2001(6):380-382.

[6] Su D, Ma S, Liu P, et al. Genetic polymorphisms and treatment response in advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2007, 56(2):281-288.

[7] Rosell R. Predictive molecular markers in non-small cell lung cancer[J]. Curr Opin Oncol, 2001, 13(2):101-109.

[8] Steven W, Johnson, James P, et al. Cisplatin and its analogues. cancer: Principles and practice of oncology[M]. 6th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2001.380-382.

[9] Lord R V, Brabender J, Gandara D, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small-cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(7):2286-2291.

[10] Olaussen K A, Ariane D, Fouret P, et al. DNA repairbyERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy [J]. N Engl J Med, 2006, 355:983-991.

[11] Georgou Lias V, Ardavanis A, Tsiafaki X, et al. Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non-smaLL-ceLL Lung cancer: A phase Ⅲ randomized trial[J]. Clin Oncol, 2005, 23: 2937-2945.

[12] Quinn J E, Kennedy R D, Mul Lan P B, et al. BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis[J]. Cancer Res, 2003, 63(19):6221-6228.

[13] Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell Lung cancer with postoperative recurrence[J]. Clin Oncol, 2005, 23(11):2513-2520.

[14] Yang Q, Sakurai T, Mori I, et al. Prognostic significance of BRCA1 expression in Japanese sporadic breast carcinomas[J]. Cancer, 2001, 92(1):54-60.

[15] Shirota Y, Stoehlmacher J, Brabender J, et al. ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy [J]. Clin Oncol, 2001, 19(23):4298-4304.

[16] Taron M, Rosell R, Felip E, et al. BRCA1 mRNA expression levels as an indicator of chemoresistance in lung cancer[J]. Hum Mol Genet, 2004, 13(20):2443-2449.

[17] Rosell R, Cobo M, Isla D, et al. Pharmacogenomics and gemcitabine[J]. Ann Oncol, 2006, 17(5):13-16.

[18] Rafael Rosell, Manuel Cobo, Dolores Isla, et al. Applications of genomics in NSCLC[J]. Lung Cancer 50 Suppl, 2005, 12(1):33-40.

[19] Soria J, Haddad V, Olaussen K A, et al. Immunohistochemical staining of the excision repair cross-complementing 1 (ERCC1) protein as predictor for benefit of adjuvant chemotherapy (CT) in the international lung cancer trial (IALT)[J]. JCO, 2006, 24(s18):7010.

（责任编辑：关蕴良）