

• 894 •

本文引用:张建东,贺利民,马磊,等.表皮生长因子受体基因突变和切除修复交叉互补蛋白1蛋白表达与肺腺癌患者临床病理特征及预后的关系[J].新乡医学院学报,2016,33(10):894-897,900. DOI:10.7683/xyxyxb.2016.10.015.

【临床研究】

表皮生长因子受体基因突变和切除修复交叉互补蛋白1蛋白表达与肺腺癌患者临床病理特征及预后的关系

张建东¹, 贺利民², 马磊², 张振², 姚传山², 尤朵³, 闻朋浩⁴
(1. 新乡医学院, 河南 新乡 453003; 2. 南阳市第一人民医院肿瘤科, 河南 南阳 473012; 3. 新乡医学院第一附属医院肿瘤科, 河南 卫辉 453100; 4. 河南大学附属南石医院肿瘤科, 河南 南阳 473065)

摘要: **目的** 探讨表皮生长因子受体(EGFR)基因突变和切除修复交叉互补蛋白1(ERCC1)蛋白表达与肺腺癌患者临床病理特征及预后的关系。**方法** 收集2010年3月至2011年6月在南阳市第一人民医院及新乡医学院第一附属医院手术治疗的160例肺腺癌患者的肺腺癌组织标本,应用扩增阻滞突变系统在荧光定量聚合酶链反应仪上检测EGFR基因19及21外显子突变情况,同时采用免疫组织化学法检测组织中ERCC1蛋白表达,分析EGFR基因突变、ERCC1蛋白表达与肺腺癌患者临床病理特征及预后的关系。**结果** EGFR基因突变在女性、无吸烟史、肿瘤直径<5 cm患者中较高($P<0.05$),而与肺腺癌患者的年龄、病理分期及淋巴结转移情况无关($P>0.05$);ERCC1蛋白表达与病理分期有关($P<0.05$),与患者的性别、年龄、是否吸烟、肿瘤直径及淋巴结转移无关($P>0.05$)。EGFR基因发生突变的肺腺癌病理组织中ERCC1蛋白低表达者多,EGFR基因未发生突变的肺腺癌病理组织中ERCC1低表达较少,二者比较差异有统计学意义($\chi^2=7.253, P<0.01$)。EGFR突变阳性患者的无进展生存期(PFS)长于EGFR突变阴性患者($\chi^2=9.567, P<0.01$);ERCC1蛋白低表达患者的PFS长于ERCC1蛋白高表达患者($\chi^2=10.025, P<0.01$)。**结论** 肺腺癌EGFR突变者ERCC1蛋白倾向于低表达,存在EGFR基因突变或者ERCC1蛋白低表达的患者PFS更长。

关键词: 肺腺癌;表皮生长因子受体;突变;切除修复交叉互补蛋白1;临床病理特征;预后
中图分类号: R734.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2016)10-0894-05

Relationship of expression of epidermal growth factor receptor genic mutation and excision repair cross complementing protein 1 with clinicopathological features and prognosis in pulmonary adenocarcinoma patients

ZHANG Jian-dong¹, HE Li-min², MA Lei², ZHANG Zhen², YAO Chuan-shan², YOU Duo³, WEN Peng-hao⁴
(1. Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China; 2. Department of Oncology, the First People's Hospital of Nanyang City, Nanyang 473012, Henan Province, China; 3. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China; 4. Department of Oncology, Nanshi Hospital Affiliated to Henan University, Nanyang 473065, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To study the relationship of expression of epidermal growth factor receptor(EGFR) genic mutation and excision repair cross complementing protein 1 (ERCC1) with clinicopathological features and prognosis in pulmonary adenocarcinoma patients. **Methods** The sample of pulmonary adenocarcinoma tissue in 160 cases with pulmonary adenocarcinoma were collected in the First People's Hospital of Nanyang City and the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from March 2010 to June 2011. Mutation of 19 and 21 exon of EGFR gene was detected by amplification refractory system in fluorescence quantitative polymerase chain reaction, while the expression of ERCC1 protein in tissue was determined by immunohistochemistry. The relationship of EGFR genic mutation and expression of ERCC1 with clinical pathological features and prognosis was analysed. **Results** EGFR genic mutation in female patients, and no smoking history of patients, tumor diameter less than 5 cm was higher ($P<0.05$), and it had no connection with lung adenocarcinoma patients with age, pathological staging and lymph node transfer($P>0.05$). ERCC1 protein expression concerned with pathological stage ($P<0.05$), but it had no connection with with the patient's gender, age, smoking, tumor diameter and lymph node transfer ($P>0.05$). Express-

sion of ERCC1 protein in lung adenocarcinoma with EGFR genic mutation was low,EGFR low expression of ERCC1 in lung adenocarcinoma with no mutation of the gene was low,the difference was statistically significant between the two groups ($\chi^2 = 7.253, P < 0.01$). The progression free survival (PFS) of EGFR genic mutation positive patients was longer than that of EGFR genic mutation negative patients ($\chi^2 = 9.567, P < 0.01$);the PFS of patients with low expression of ERCC1 protein was longer than that of high expression of ERCC1 protein ($\chi^2 = 10.025, P < 0.01$). **Conclusion** The expression of ERCC1 protein in pulmonary adenocarcinoma patients with EGFR genic mutation is low. The PFS of pulmonary adenocarcinoma patients with EGFR genic mutantion or low expression of ERCC1 protein is longer.

Key words: pulmonary adenocarcinoma;epidermal growth factor receptor;mutation;excision repair cross complementing protein 1;clinical pathological characteristics;prognosis

在全球范围内,肺癌已成为导致癌症死亡的首要原因^[1]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)是非小细胞肺癌(non small cell lung cancer,NSCLC)治疗的重要分子靶标。EGFR 基因突变主要发生于 19 至 21 外显子,约占 85%,在 NSCLC 患者中,EGFR 基因突变是临床疗效的主要决定因素^[2-3]。酪氨酸激酶抑制剂治疗 NSCLC 患者的临床试验显示,EGFR 基因突变患者治疗有效率约 80%^[4]。在易瑞沙泛亚洲研究的实验中比较了吉非替尼与卡铂和紫杉醇作为一线治疗的疗效,结果 EGFR 突变阳性患者比 EGFR 突变阴性患者有更高反应率^[5]。PARK 等^[6]报道,EGFR 基因突变患者对常规化学治疗反应率高。以上研究结果表明,EGFR 基因突变可预测 NSCLC 对以铂类为基础的化学治疗效果。切除修复交叉互补基因 1(excision repair cross-complementation group 1,ERCC1)是核苷酸切除修复途径的主要组成部分,可预测以铂类为基础的化学治疗的疗效^[7-8]。AZUMA 等^[9]、GANDARA 等^[10]报告 NSCLC 组织中 EGFR 突变和 ERCC1 mRNA 表达相关。这些研究提示,EGFR 基因突变的 NSCLC 患者 ERCC1 低表达,并且接受以铂类为基础化学治疗的患者可能有较长的生存期。本研究对肺腺癌组织中 EGFR 基因突变及 ERCC1 蛋白表达情况进行分析,旨在了解 EGFR 基因突变与 ERCC1 蛋白表达的关系,评估二者表达水平与肺腺癌患者的预后关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 标本来源于 2010 年 3 月至 2011 年 6 月在河南省南阳市第一人民医院及新乡医学院第一附属医院行手术治疗的 160 例肺腺癌患者的手术切除组织,其中男 85 例,女 75 例;年龄 38 ~ 78 岁,中位年龄 60 岁,≥60 岁 82 例,<60 岁 78 例;无吸烟史者 99 例,有吸烟史者 61 例;肿瘤直径≥5 cm 者 72 例,<5 cm 者 88 例;存在区域淋巴结转移者 66 例,未发现淋巴结转移者 94 例;国际抗癌联盟分期:Ⅰ期 64 例,Ⅱ期 40 例,Ⅲ期 48 例,Ⅳ期 8 例。

入选病例均有完整的临床资料,均为首次手术,且术前未经过化学治疗、放射治疗及生物细胞免疫治疗,术后标本检查有确切的病理组织学诊断报告。术后开始随访,截止日期为 2014 年 6 月 30 日;生存时间以月为单位,计算自手术之日起至肿瘤进展的时间为无进展生存期(progression free survival,PFS)。

1.2 主要试剂与仪器 DNA 试剂盒、聚合酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)试剂盒(厦门艾德生物医药科技有限公司),鼠抗人 ERCC1 单克隆抗体、即用型经辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠或者兔二抗(美国 NeoMarker 公司),二氨基联苯胺(武汉博士德生物工程有限公司);普通光学显微镜(上海中恒仪器有限公司),Mx3000P 荧光定量 PCR 仪(美国 Stratagene 公司)。

1.3 荧光定量 PCR 仪检测肺腺癌组织中 EGFR 基因 19 和 21 外显子突变 所有标本组织经石蜡包埋固定后取 4 μm 厚的病理组织切片 4 ~ 8 片,脱蜡;根据 DNA 试剂盒使用说明提供的办法提取部分病理组织 DNA,使用分光光度计测量所提取 DNA 的浓度和纯度。再以该 DNA 为复制模板,根据 PCR 试剂盒使用说明提供的办法,在 Mx3000P 荧光定量 PCR 仪中进行扩增,该试剂盒包含扩增 EGFR 基因 19 和 21 外显子的引物及探针,检测 EGFR 基因突变的位点为 19 外显子缺失突变 19exon 2235-2249 del、2236-2250 del、del E746-A750 及 21 外显子点突变 21exon 2573 T > G;相应氨基酸变化为 L858R;PCR 反应条件:95 ℃ 5 min;95 ℃ 25 s、64 ℃ 20 s、72 ℃ 20 s,共 15 个循环;93 ℃ 25 s、60 ℃ 35 s、72 ℃ 20 s,共 26 个循环;在延伸过程中(60 ℃时)收集信号,经 PCR 仪携带的计算机软件处理后回放为扩增反应曲线。EGFR 基因突变结果按参考文献[11]的方法进行判定。若收集到的信号满足以下 4 个方面,则认为检测成功,结果可信:(1)阴性对照(未加 DNA 样品的 PCR 反应液)无 FAM 信号(FAM 为荧光基团)升起;(2)阳性对照(试剂盒提供的阳性对照品)Ct 值 < 20;(3)外控 FAM 信号升起且标本 Ct 值为 15 ~ 21;(4)内控 HEX 信号(HEX 为荧光基

团)升起。Ct 值由 PCR 携带的计算机软件计算所得。若样品突变检测管的任一 FAM 信号扩增曲线的 Ct 值 < 26, 则样品存在 EGFR 基因突变, 根据所加探针确定该患者是 EGFR 基因 19 或 21 外显子突变; 若样本突变检测管 FAM 信号扩增曲线的 Ct 值 ≥ 26, 则样品不存在 EGFR 基因突变。

1.4 免疫组织化学法检测肺腺癌组织中 ERCC1 蛋白的表达 标本组织进行 4 μm 连续切片, 常规脱蜡、水化后经微波修复抗原, 滴加 1 : 100 稀释的鼠抗人 ERCC1 单克隆抗体, 4 ℃ 过夜, 待切片恢复至室温后, 滴入即用型辣根过氧化物酶标记过的羊抗鼠或者兔二抗, 二氨基联苯胺着色, 苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin staining, HE) 对比染色; 经过磷酸盐缓冲液 (phosphate buffer saline, PBS) 清洗后先脱水, 再透明, 最后封固, 经普通光学显微镜观察。将已经明确的阳性表达切片列为 ERCC1 阳性对照组, PBS 替代一抗作为实验阴性的对照组。ERCC1 蛋白主要在肿瘤细胞核内表达, 阳性细胞核呈棕黄色或棕褐色。实验结果以阳性表达强度和阳性细胞数进行综合判断。其中表达强度以半定量评分标准评估, 根据 ERCC1 蛋白着色强度, 阴性为 0 分, 弱阳

性为 1 分, 阳性为 2 分, 强阳性为 3 分。阳性细胞比例 ≤ 10% 为 1 分, 11% ~ 50% 为 2 分, 51% ~ 75% 为 3 分; > 75 % 为 4 分。二者的评分相加, 染色指数 < 3 分评判为 ERCC1 蛋白低表达, ≥ 3 分为高表达。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析, 计数资料进行 χ^2 检验, 采用 Kaplan-Meier 法计算生存率及描绘生存曲线, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EGFR 基因突变、ERCC1 蛋白表达与肺腺癌患者临床特征的关系 结果见表 1。160 例肺腺癌组织中 EGFR 基因突变 75 例 (46.8%), 其中 EGFR 基因突变在女性、无吸烟史、肿瘤直径 < 5 cm 患者中较高 ($P < 0.05$), 而与肺腺癌患者的年龄、病理分期以及淋巴结转移情况无关 ($P > 0.05$)。160 例肺腺癌组织中 ERCC1 蛋白高表达者 80 例 (50.0%), 低表达者 80 例 (50.0%), ERCC1 蛋白的表达情况与病理分期有关 ($P < 0.05$), 与患者的性别、年龄、是否吸烟、肿瘤直径以及淋巴结转移无关 ($P > 0.05$)。

表 1 EGFR 基因突变、ERCC1 蛋白表达与肺腺癌患者临床特征的关系

Tab.1 Relationship of EGFR genic mutation and ERCC1 protein with clinicopathological features

临床特征	EGFR		χ^2	P	ERCC1		χ^2	P
	突变/例	野生/例			高表达/例	低表达/例		
性别								
男	32	53	6.201	0.010	40	45	0.428	0.627
女	43	32			40	35		
年龄								
≥ 60 岁	42	40	1.275	0.259	39	43	0.400	0.527
< 60 岁	33	45			41	37		
吸烟史								
有	21	40	6.135	0.013	32	29	0.238	0.625
无	54	45			48	51		
肿瘤直径								
≥ 5 cm	27	45	4.620	0.032	37	35	0.151	0.751
< 5 cm	48	40			43	45		
淋巴结转移								
有	32	34	0.117	0.732	29	37	1.651	0.199
无	43	51			51	43		
病理分期								
I + II 期	45	59	1.551	0.213	58	46	3.956	0.047
II + IV 期	30	26			22	34		

2.2 肺腺癌组织中 EGFR 基因突变和 ERCC1 蛋白表达的关系 75 例 EGFR 基因突变的肺腺癌病例中, ERCC1 蛋白高表达 29 例 (38.7%), 低表达 46 例 (61.3%); 85 例未检测到 EGFR 基因突变的肺腺癌患者中, ERCC1 蛋白高表达 51 例 (60.0%), 低表达 34 例 (40.0%); EGFR 基因发生突变的肺腺癌病理组织中 ERCC1 蛋白低表达者多, 未发生突变的肺腺癌病理组织中 ERCC1 低表达较少, 2 组比较差异

有统计学意义 ($\chi^2 = 7.253, P < 0.01$)。

2.3 EGFR 基因突变、ERCC1 蛋白表达水平对肺腺癌患者生存的影响 所有患者 PFS 为 4.3 ~ 31.1 个月, 中位 PFS 为 19.6 个月。EGFR 突变阳性组中位 PFS 为 23.0 个月, EGFR 突变阴性组中位 PFS 为 17.8 个月, EGFR 突变阳性患者的 PFS 长于 EGFR 突变阴性患者 ($\chi^2 = 9.567, P < 0.01$) (图 1)。ERCC1 蛋白低表达组中位 PFS 为 21.2 个月,

ERCC1 蛋白高表达组中位 PFS 为 17.9 个月, ERCC1 蛋白低表达患者的 PFS 长于 ERCC1 蛋白高表达患者($\chi^2 = 10.025, P < 0.01$) (图 2)。

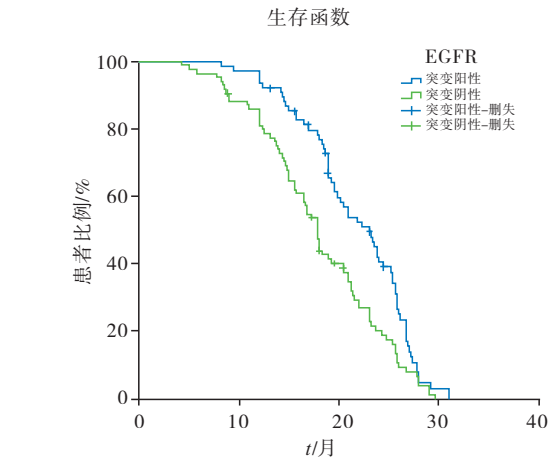


图 1 EGFR 基因突变与肺腺癌患者 PFS 的关系
Fig. 1 Relationship between EGFR genic mutation and PFS in patients with pulmonary adenocarcinoma

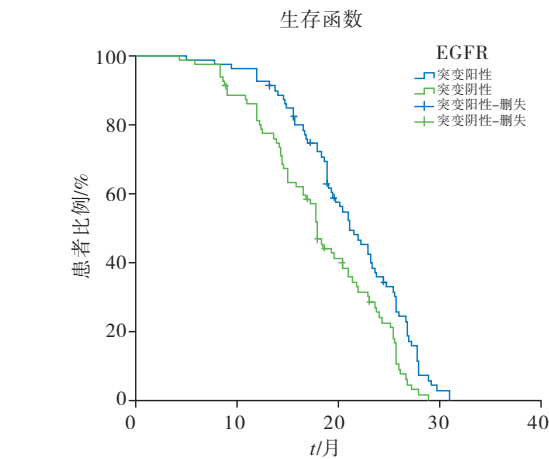


图 2 ERCC1 蛋白表达水平与肺腺癌患者 PFS 的关系
Fig. 2 Relationship between ERCC1 expression and PFS in patients with pulmonary adenocarcinoma

3 讨论

GANDARA 等^[10] 研究发现,EGFR 基因突变的 NSCLC 组织中 ERCC1 mRNA 低表达多,REN 等^[12] 报道有 EGFR 基因突变的标本中 ERCC1 很可能低表达,而 LEE 等^[13] 研究发现,NSCLC 组织中 EGFR 基因突变和 ERCC1 蛋白低表达之间显著相关。本研究发现,EGFR 基因突变肺腺癌组织中 ERCC1 低表达多。目前,EGFR 基因突变与 ERCC1 表达之间的相关性机制还不清楚,推测 DNA 合成和损伤修复能力降低可能增加相关联基因组不稳定和肿瘤的基因突变风险^[14],且 DNA 氧化损伤后导致各种人类疾病,包括肿瘤^[15]。研究显示,NSCLC 患者 EGFR 活化突变与 8-羟基-2-脱氧鸟苷导致 DNA 修复能力

降低有关,一个可能的机制是消除氧化 DNA 的碱基切除修复过程失败,从而导致 EGFR 突变增强和促进肺致癌作用^[10]。然而,ERCC1 如何影响 EGFR 基因在肺癌中的突变还有待进一步研究。

研究证实,ERCC1 高表达趋向于对以铂类为基础的化疗耐药,相对于 ERCC1 高表达的患者,ERCC1 低表达的 NSCLC 患者接受铂类为基础的化疗生存期延长^[16]。且有研究表明,ERCC1 低表达 NSCLC 患者有更长的 PFS^[9]。本研究证实了 ERCC1 低表达肺腺癌患者有较长的 PFS,进一步分析显示,ERCC1 低表达且 EGFR 基因突变的肺腺癌患者比其他人有较长的 PFS,而 ERCC1 高表达且 EGFR 突变阴性的肺腺癌患者比其他人的 PFS 短。推测铂类为基础的化疗方案对 ERCC1 低表达和 EGFR 基因突变的肺腺癌患者更有效。本研究 EGFR 基因发生突变的肺腺癌病理组织中 ERCC1 蛋白低表达者多,而 EGFR 基因未发生突变的肺腺癌病理组织中 ERCC1 低表达较少;再通过分析其 PFS,可以发现 EGFR 基因突变患者、ERCC1 蛋白低表达患者 PFS 显著延长,或者说二者相互依存,即多数 EGFR 突变者 ERCC1 低表达,而多数 EGFR 未突变者 ERCC1 高表达;EGFR 基因突变、ERCC1 蛋白低表达满足二者任意一个条件,则提示 PFS 更长。

参考文献:

[1] JEMAL A, SIEGEL R, XU J, *et al.* Cancer statistics, 2010 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(5):277-300.

[2] MITSUDOMI T, MORITA S, YATABE Y, *et al.* Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJ-TOG3405): an open label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2):121-128.

[3] CHAN S K, GULLICK W J, HILL M E. Mutations of the epidermal growth factor receptor in non small cell lung cancer; search and destroy [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(1):17-23.

[4] ZHOU C, WU Y L, CHEN G, *et al.* Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8):735-742.

[5] MOK T S, WU Y L, THONGPRASERT S, *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10):947-957.

[6] PARK J H, LEE S H, KEAM B, *et al.* EGFR mutations as a predictive marker of cytotoxic chemotherapy [J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(2):433-437.

[7] KALIKAKI A, KOUTSOPOULOS A, HATZIDAKI D, *et al.* Clinical outcome of patients with non-small cell lung cancer receiving front-line chemotherapy according to EGFR and K-RAS mutation status [J]. *Lung Cancer*, 2010, 69(1):110-115.

可靠的客观依据,从而有助于选择和制定有效的治疗方法,改善患者预后。

淋巴结转移是预测宫颈癌患者生存率和术后肿瘤复发的重要因素。在宫颈癌根治术中对发生转移的腹腔和盆腔淋巴结进行清扫能有效提高患者的生存率,但清扫无转移的淋巴结可能会产生不良影响^[11]。MRI 能多序列、多方位成像,在盆腔和腹腔内各个组织、器官之间由于信号差异而表现出良好的层次。MRI 组织分辨率高,可以清晰显示宫颈癌腹腔和盆腔淋巴结转移情况。本研究结果显示,MRI 检查发现 23 例患者出现腹腔和盆腔淋巴结转移,经手术病理证实出现腹腔和盆腔淋巴结转移者共 26 例,5 例漏诊,2 例误诊;分析其原因可能是医师阅片经验不足而引起漏诊,将高信号的静脉管腔误认为是转移的淋巴结而引起误诊。MRI 预测淋巴结转移的特异度为 96.30%,敏感度度为 80.77%,准确度为 91.25%;提示 MRI 对宫颈癌腹腔和盆腔淋巴结转移具有较高的诊断价值。周凯等^[12]报道,MRI 诊断盆腔淋巴转移的特异度为 93.0%,敏感度为 61.5%,准确度为 85.7%。与本研究结果相近。

综上所述,MRI 能对宫颈癌分期做出较为准确的判定,且对宫颈癌腹腔和盆腔淋巴结转移具有较高的诊断价值。

参考文献:

[1] THAXTON L,WAXMAN A G. Cervical cancer prevention:immunization and screening 2015 [J]. *Med Clin North Am*, 2015, 99 (3):469-477.

[2] MILLER J W,VIVIEN HANSON M D,MPA G D J,*et al.* From

cancer screening to treatment;service delivery and referral in the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program[J]. *Cancer*,2014,120(Suppl 6):2549-2556.

[3] 欧阳汉,余小多. MRI 在宫颈癌的应用进展[J]. *放射学实践*, 2014,29(2):124-126.

[4] KHALIL J,KACEMI H E,AFIF M,*et al.* Five years' experience treating locally advanced cervical cancer with concurrent chemoradiotherapy;results from a single institution[J]. *Arch Gynecol Obstet*,2015,292(5):1091-1099.

[5] LEXA F J,GROSSMAN R I,ROSENQUIST A C. National cancer data base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer;the impact of new technological advancements[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2014,90(5):1083-1090.

[6] MILLER J W,PLESCIA M,EKWUEME D U. Public health national approach to reducing breast and cervical cancer disparities[J]. *Cancer*,2014,120(Suppl 16):2537-2539.

[7] PARK J Y,LEE J W,PARK B K,*et al.* Postoperative outcomes of MR-invisible stage IB1 cervical cancer[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014,211(2):168.

[8] VICUS D,SUTRADHAR R,LU Y,*et al.* The association between cervical cancer screening and mortality from cervical cancer;a population based case-control study [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 133 (2):167-171.

[9] 余莹莹,文智. CT 及 MRI 诊断宫颈癌淋巴结转移的价值[J]. *海南医学*,2014,25(4):541-543.

[10] 袁令芹,李万湖,刘乃富,等. MRI 检查在宫颈癌诊断分期中的应用价值[J]. *中国辐射卫生*,2014,23(6):483-485.

[11] 黄叶才,漆云翔,任静,等. 磁共振成像对宫颈癌小淋巴结转移的诊断价值和对外放射治疗靶区设计的影响[J]. *肿瘤防治研究*,2014,41(8):920-924.

[12] 周凯,赵红琴,施铮铮,等. 磁共振检查在宫颈癌术前评估中的价值[J]. *温州医学院学报*,2012,42(1):27-31.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)

(上接第 897 页)

[8] BESSE B,OLAUSSEN K A,SORIA J C. ERCC1 and RRM1: ready for prime time[J]. *J Clin Oncol*,2013,31(8):1050-1060.

[9] AZUMA K,SASA T,KAWAHARA A,*et al.* Expression of ERCC1 and class III beta-tubulin in non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel[J]. *Lung Cancer*,2009,64 (3):326-333.

[10] GANDARA D R,GRIMMINGER P,MACK P C,*et al.* Association of epidermal growth factor receptor activating mutations with low ERCC1 gene expression in non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*,2010,5(12):1933-1938.

[11] 任睿欣,李嘉瑜,李雪飞,等. 扩增阻滞突变系统法检测非小细胞肺癌微小标本表皮生长因子受体突变[J]. *肿瘤*,2012, 32(11):929-935.

[12] REN S,CHEN X,KUANG P,*et al.* Association of EGFR mutation or ALK rearrangement with expression of DNA repair and synthesis genes in never-smoker women with pulmonary adenocarcinoma

[J]. *Cancer*,2012,118(22):5588-5594.

[13] LEE K H,MIN H S,HAN S W,*et al.* ERCC1 expression by immunohistochemistry and EGFR mutations in resected non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*,2008,60(3):401-407.

[14] KOSAKA T,YATABE Y,Endoh H,*et al.* Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer:biological and clinical implications[J]. *Cancer Res*,2004,64(24):8919-8923.

[15] KAWAHARA A,AZUMA K,HATTORI S,*et al.* The close correlation between 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and epidermal growth factor receptor activating mutation in non-small cell lung cancer[J]. *Human Pathology*,2010,41(7):951-959.

[16] HUBENER R A,RILEY R D,BILLINGHAM L J,*et al.* Excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) status and lung cancer outcomes;a meta-analysis of published studies and recommendations[J]. *PLoS One*,2011,6(10):e25164.

(本文编辑:李胜利 英文编辑:杨 博)