

RRM1、BRCA1 表达与Ⅲ_B/Ⅳ期肺鳞癌患者 GP 方案化疗疗效的相关性研究

万一元¹,程劲松¹,惠红霞¹,王晓炜¹,吴 健²

(¹南京医科大学附属淮安第一医院肿瘤内科,²病理科,江苏 淮安 223300)

[摘要] 目的:观察肿瘤组织核糖核酸调节亚单位 1(RRM1)、乳腺癌易感基因 1(BRCA1)表达与Ⅲ_B/Ⅳ期肺鳞癌采用吉西他滨联合顺铂(GP)方案化疗疗效的相关性。方法:初治Ⅲ_B/Ⅳ期肺鳞癌且体能状态(PS)评分 0~2 分、预计生存期≥3 个月的患者入选本研究。入选患者均进行 GP 方案化疗,每 3 周为 1 个周期,每 2 个周期评价 1 次疗效,共 4 个周期,无效者更换二线化疗方案。免疫组化检测肿瘤组织中 RRM1、BRCA1 表达。根据 RRM1、BRCA1 表达高低分为 A 组(RRM1⁻/BRCA1⁻)、B 组(RRM1⁺/BRCA1⁺)、C 组(RRM1⁺/BRCA1⁻)、D 组(RRM1⁻/BRCA1⁺)。评价疗效指标:客观反应率(RR)、总生存时间(OS)、肿瘤至进展时间(TTP)。结果:①入组 78 例Ⅲ_B/Ⅳ期肺鳞癌患者,RRM1、BRCA1 表达阳性率分别为 47.4%(37/78)、51.3%(40/78),RRM1、BRCA1 不同表达的患者临床特征比较差异无统计学意义;②78 例患者 A 组 22 例,B 组 21 例,C 组 19 例,D 组 16 例。化疗前 4 组间的临床特征比较差异无统计学意义。4 组患者 RR 分别为 59.1%、38.1%、42.1%、43.8%;OS 分别为 (617.4 ± 19.6)、(299.2 ± 20.5)、(336.6 ± 22.7)、(324.7 ± 24.2)d;TTP 分别为 (274.9 ± 21.8)、(138.8 ± 18.0)、(172.3 ± 17.3)、(167.3 ± 19.8)d。其中 A 组的 RR、OS 及 TTP 均优于其他 3 组,差异有统计学意义(*P* 值分别为 0.039、0.000 和 0.000)。结论:RRM1、BRCA1 可作为 GP 方案疗效的预测分子;RRM1、BRCA1 低表达的肺鳞癌患者,可能是 GP 化疗方案的优势人群。

[关键词] 核糖核酸调节亚单位 1;乳腺癌易感基因 1;癌;肺鳞癌;抗肿瘤联合化疗方案;疗效

[中图分类号] R730.53

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2013)10-1405-05

doi:10.7655/NYDXBNS20131015

The correlation of chemotherapeutic efficacy with ribonucleotide reductase subunit I and breast cancer susceptibility gene 1 protein expression in the stage III_B/IV squamous lung cancer patients

Wan Yiyuan¹, Cheng Jinsong¹, Hui Hongxia¹, Wang Xiaowei¹, Wu Jian²

(¹Department of Medical Oncology, ²Department of Pathology, Huaian First Hospital Affiliated to NJMU, Huaian 223300, China)

[Abstract] **Objective:** To determine whether the protein expression of ribonucleotide reductase subunit 1 (RRM1) and breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) in tumor tissue could predict the efficacy of gemcitabine combined with cisplatin (GP) on stage III_B/IV squamous lung cancer. **Methods:** A total of 89 stage III_B/IV squamous lung cancer patients were included, only 78 patients were evaluated. Bronchoscopy or lung puncture tumor biopsies samples were obtained and RRM1, BRCA1 protein expression were examined immunohistochemically before chemotherapy, then the patients were randomly assigned to received 4 cycles of GP chemotherapy regimens. Follow-up was done afterwards until the patient died or could not be informed. Response rate (RR), overall survival (OS) and time to tumor progression (TTP) were assessed. **Results:** Among 78 evaluated patients, the positive expression rates of RRM1 and BRCA1 were 47.4% (37/78) and 51.3% (40/78), respectively. There was no significant difference between positive expression rates and patients' clinical characteristics. According to the different levels of RRM1 and BRCA1, the patients were divided into four groups: group A (low expression of both RRM1 and BRCA1), group B (high expression of both RRM1 and BRCA1), group C (high expression of only RRM1) and group D (high expression of only BRCA1). The RR was higher in group A than in other three groups (group A 59.1%, group B 38.1%, group C 42.1%, group D 43.8%). The OS and TTP were longer in group A than in other three groups [OS: group A (617.4 ± 19.6) days, group B (299.2 ± 20.5) days, group C (336.6 ± 22.7) days, group D (324.7 ± 24.2) days; TTP: group A (274.9 ± 21.8) days, group B (138.8 ± 18.0) days, group C (172.3 ± 17.3) days, group D (167.3 ± 19.8) days]. There were no significant difference among group B, C, and D. **Conclusion:** The expression level of RRM1 and BRCA1 in

sequomas lung cancer is probably predictive factor of the efficacy of GP chemotherapy regimens. It is more suitable for squamous lung cancer patients who expressing lower RRM1 and BRCA1 to adopt GP chemotherapy regimens.

[Key words] ribonucleotide reductase subunit 1; breast cancer susceptibility gene 1; carcinoma; squamous lung cancer; antineoplastic combined chemotherapy protocols; treatment outcome

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(10): 1405-1409]

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率仍呈不断上升趋势。肺鳞状细胞癌是非小细胞肺癌(NSCLC)中最为常见的病理类型之一,约占NSCLC的25%~30%。ECOG1594研究结果表明吉西他滨联合铂类(GP)方案治疗晚期NSCLC较铂类联合其他第三代化疗新药(异长春花碱和紫杉类等)能明显延长至疾病进展时间和改善患者体能状态(PS)评分,但客观有效率、总生存时间均无明显差异^[1]。JMDB研究亚组分析显示GP方案较培美曲塞联合顺铂(PD)方案对于肺鳞癌具有较长的生存优势^[2]。因此,GP方案已成为晚期NSCLC特别是肺鳞癌患者较为常用的一线方案之一。但GP方案并非对所有肺鳞癌患者均有效,其原因可能存在药物敏感性的差异而导致疗效的差异。要解决GP化疗方案对肺鳞癌敏感性问题,需要分别对两个药物的敏感性预测标志分子进行检测,以明确两种药物对疗效的影响。药物基因组学的研究结果显示核苷酸还原酶调节亚单位1(RRM1)与乳腺癌易感基因1(BRCA1)表达分别与吉西他滨、铂类敏感性相关。本研究通过联合检测肺鳞癌组织中RRM1与BRCA1表达,探讨其表达对GP方案化疗疗效的影响,为临床合理制订化疗方案、实施个体化治疗提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2006年1月~2009年12月南京医科大学附属淮安第一医院肿瘤内科经病理确诊的肺鳞癌患者89例,经纤维支气管镜或CT引导下肺穿刺活检获取肿瘤组织。按1997年国际抗癌联盟(UICC)TNM标准进行分期。初治、NSCLC临床TNM分期Ⅲ_B/Ⅳ期、PS评分0~2分、预计生存期≥3个月的患者入选本研究。本研究获得南京医科大学附属淮安第一医院伦理委员会批准,入选的所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 分组

根据RRM1与BRCA1表达情况分为4组:A组:RRM1、BRCA1阴性表达;B组:RRM1、BRCA1阳性表达;C组:RRM1阳性表达、BRCA1阴性表达;D组:RRM1阴性表达、BRCA1阳性表达。

1.2.2 治疗方案

详细记录入组患者的年龄、性别、吸烟状况、PS评分、病理分级及TNM分期等临床资料。4组患者均采用GP方案化疗吉西他滨(1 000 mg/m²,静脉滴注,第1天)+顺铂(25 mg/m²,静脉滴注,第1~3天),第22天再次重复,2个周期评价1次疗效,共4个周期,2个周期无效者更换二线化疗方案,本研究共有16例更换二线化疗方案。从初次化疗日期起开始随访,记录患者疾病进展时间、死亡时间、生存时间[OS,为患者开始化疗日期至死亡或最后1次随访日期(失访的患者)]、至肿瘤进展时间[TTP,为患者开始化疗日期至疾病进展或最后1次随访日期(失访的患者)]。

1.2.3 疗效评价标准

疗效评价按照实体瘤疗效评价标准1.1版(RECIST1.1),分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),CR+PR为客观有效率(RR),CR+PR+SD为临床获益率。

1.2.4 免疫组化技术检测RRM1、BRCA1蛋白表达

采用二步法免疫组化技术检测RRM1、BRCA1蛋白表达,试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。肿瘤组织石蜡切片,常规脱蜡水化后预处理,3% H₂O₂孵育10 min,阻断内源性过氧化物酶,蒸馏水洗3次,每次2 min;滴加1:100鼠抗人RRM1单抗(Santa Cruz公司,美国)或1:100鼠抗人BRCA1单抗(Santa Cruz公司,美国),以PBS代替一抗作为阴性对照,室温孵育1~2 h,蒸馏水洗3次,每次2 min;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-H₂O₂显色5 min;冲洗,苏木素复染、脱水,二甲苯透明,中性树脂封片、编号。

由2名病理科高级职称医师共同阅片。RRM1阳性染色以肿瘤细胞核、胞浆均呈棕黄色为标准,

BRCA1 阳性染色以肿瘤细胞核呈棕黄色为标准。应用 Olympus 光学显微镜高倍镜下选择 5 个视野,每个视野计数 100 个细胞,根据细胞核染色程度和染色阳性细胞数所占百分比进行评分。染色程度:基本不着色计 0 分,着色呈淡黄色计 1 分,着色呈黄色计 2 分,着色呈棕黄色计 3 分。染色阳性细胞百分比:着色阳性细胞数占计数细胞< 5%为 0 分(-),5%~25%为 1 分(+),26%~50%为 2 分(++),> 50%为 3 分(+++)。将细胞核染色程度与染色细胞百分比相乘,> 4 分为阳性表达,0~3 分为阴性表达。

1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件包,组间比较采用卡方检验,OS 及 TTP 比较采用时序检验和 Kaplan-Meier 生存曲线进行统计分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般临床资料

本组病例中临床资料完整、符合评价标准的患者 78 例,男 52 例,女 26 例。年龄 29~73 岁,中位年龄 56 岁。其中未分化型 13 例、低分化型 19 例、中分化型 37 例、高分化型 9 例;Ⅲ_B 期 27 例,Ⅳ期 51 例。78 例 NSCLC 患者均接受至少 4 个周期含 GP 方案化疗。截至 2010 年 12 月 31 日,死亡 46 例,存活 29 例,失访 3 例,随访 129~1 374 d,中位随访时间 392 d,失访率 3.85%(3/78)。

2.2 RRM1、BRCA1 不同表达的肺鳞癌患者临床特征比较

78 例患者中,RRM1 表达阳性率 47.4%(37/78);其中,Ⅲ_B 期阳性率 44.4%(12/27),Ⅳ期阳性率 49.0%(25/51)。BRCA1 表达阳性率 51.3%(40/78),其中Ⅲ_B 期阳性率 51.9%(14/27),Ⅳ期阳性率 51.0%(26/51)。RRM1、BRCA1 表达阴性与表达阳性患者的年龄、性别、吸烟状况、PS 评分、病理分级、TNM 分期的差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

2.3 肺鳞癌患者肿瘤组织 RRM1、BRCA1 表达情况

根据 RRM1、BRCA1 免疫组化染色结果,A 组 22 例,B 组 21 例,C 组 19 例,D 组 16 例。化疗前 4 组肺鳞癌患者各临床特征间的差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。化疗后 A 组 RR 显著高于其他 3 组,差异有统计学意义($P = 0.026$);C 组、D 组的 RR 虽高于 B 组,但差异无统计学意义($P = 0.459$)。随访结果显示:A 组 OS、TTP 显著长于其他 3 组,差异有统计学意义($P < 0.001$);C 组、D 组的 OS、TTP 虽长于 B 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$,表 3)。

3 讨论

晚期肺鳞癌治疗通常以改善生活质量、延长生存期为目标,以铂类为基础联合第三代细胞毒药物是临床一线有效的化疗方案。影响晚期肺鳞癌患者化疗疗效及其生存的最主要原因是肿瘤细胞对抗癌药物的耐药性。近年来,随着药物基因组学研究的深入发展,不断发现一些基因表达与某些化疗药物耐药有关。因此不同肺鳞癌患者需要根据其基因组学特点选取敏感性高的化疗药物组合成“个体化”的化

表 1 RRM1、BRCA1 不同表达的肺鳞癌患者临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics in the sequaomsa lung cancer with different expression of RRM1 and BRCA1

临床资料	RRM1 表达		BRCA1 表达	
	阳性	阴性	阳性	阴性
n(男/女)	37(24/13)	41(28/13)	40(26/14)	38(26/12)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	56.45 \pm 8.62	57.64 \pm 10.29	57.37 \pm 9.65	56.14 \pm 10.81
吸烟(包/年, $\bar{x} \pm s$)	49.56 \pm 9.45	50.83 \pm 10.28	50.19 \pm 7.53	51.54 \pm 9.76
PS 评分(n)				
0 分	25	28	28	25
1 分	8	8	7	9
2 分	4	5	5	4
肿瘤分期(n)				
Ⅲ _B 期	12	15	14	13
Ⅳ期	25	26	26	25
肿瘤分级(n)				
未分化	4	9	5	8
低分化	7	12	8	11
中分化	20	17	22	15
高分化	6	3	5	4

表2 化疗前4组肺鳞癌患者临床特征比较

Table 2 Comparison of clinical characteristics among four groups before chemotherapy

组别	n (男/女)	年龄 (岁)	吸烟 (包/年)	PS评分(n)			肿瘤分期(n)		病理分级(n)			
				0	1	2	Ⅲ _B 期	Ⅳ期	ND	LD	MD	HD
A组	22(15/7)	57.49 ± 12.36	52.66 ± 11.47	14	5	3	8	14	3	5	11	3
B组	21(24/7)	56.82 ± 11.73	50.94 ± 10.85	15	4	2	7	14	4	5	10	2
C组	19(13/6)	58.15 ± 9.57	51.59 ± 9.02	14	3	2	6	13	3	5	9	2
D组	16(10/6)	57.61 ± 10.42	53.71 ± 12.79	10	4	2	6	10	3	4	7	2

ND:未分化;LD:低分化;MD:中分化;HD:高分化。

表3 4组肺鳞癌患者化疗疗效比较

Table 3 Comparison of chemotherapy efficacy among four groups

组别	n	RR[n(%)]	CR[n(%)]	PR[n(%)]	SD[n(%)]	PD[n(%)]	OS(d)	TTP(d)
A组	22	13(59.1)*	2(9.1)	11(50.0)	7(31.8)	2(9.1)	617.4 ± 19.6***	274.9 ± 21.8***
B组	21	7(38.1)	0(0.0)	7(38.1)	7(33.3)	7(38.1)	299.2 ± 20.5	138.1 ± 18.0
C组	19	8(42.1)	1(5.3)	7(36.8)	6(31.6)	4(21.1)	336.6 ± 22.7	172.5 ± 17.3
D组	16	7(43.8)	0(0.0)	7(43.8)	6(37.5)	3(18.8)	324.7 ± 24.2	167.3 ± 19.8

与B、C、D组比较,* $P < 0.05$,*** $P < 0.001$ 。

疗方案,以提高化疗疗效。同时,在制订个体化化疗方案时,需要对不同的化疗药物及其相关的预测分子标志物的表达分别进行检测,才能制订更为科学、合理的化疗方案,真正实现晚期肺鳞癌患者个体化治疗。

核糖核苷酸还原酶(ribonucleotide reductase, RR)通过将5'-二磷酸核糖核苷酸还原成5'-二磷酸脱氧核糖核苷酸参与DNA的合成和修复。RR包括2个亚单位,即RRM1和RRM2。RRM1是核苷酸结合位点,控制底物的特异性和整个酶的活性,同时也是核苷类似物的化疗药物的结合位点;Davidson等^[3]研究结果表明,RRM1是核苷酸还原酶中唯一影响吉西他滨疗效的成分,它参与肿瘤的生长、侵袭和转移。过量表达的RRM1能清除吉西他滨,因此,高表达与吉西他滨耐药相关。一项回顾性临床研究^[4]显示,187例仅接受手术切除的Ⅰ期NSCLC患者中,肿瘤组织RRM1 mRNA高表达者总生存期(>120个月 vs 60.2个月, $P = 0.02$)、无疾病生存期(120个月 vs 60.2个月, $P = 0.004$)均明显长于低表达者,因此RRM1 mRNA表达水平是生存预后指标。Rosell等^[5]采用RT-PCR法对100例晚期NSCLC患者的石蜡组织进行检测,发现21例接受吉西他滨/顺铂治疗的患者中RRM1 mRNA低表达组较高表达组的中位生存期、无疾病进展期均明显延长(13.7个月 vs 3.6个月, $P = 0.009$; 8.4个月 vs 2.7个月, $P = 0.020$);对67例Ⅱ_B、Ⅲ_A和Ⅲ_B期术后接受含吉西他滨方案化疗的NSCLC患者肿瘤组织进行检测,进一步证实了RRM1 mRNA低表达组较高表达

组的死亡风险降低了70%,中位生存期明显延长(52个月 vs 26个月, $P = 0.018$),并且RRM1 mRNA低表达组具有更好的肿瘤缓解率、完全切除率和病理完全缓解率^[6]。Ceppi等^[7]对70例晚期NSCLC患者进行的回顾性研究,也证实RRM1 mRNA低表达组中位生存期明显延长(13.9个月 vs 10.9个月, $P = 0.039$)。Bepler等^[8]在对35例局部进展期NSCLC患者设计的一项前瞻性的Ⅱ期临床试验中,采用RT-PCR技术检测RRM1 mRNA表达水平,发现完成了2个周期吉西他滨/顺铂方案化疗患者的RRM1 mRNA表达水平与临床疗效呈负相关($r = -0.498$, $P = 0.002$),因此认为接受吉西他滨/顺铂方案化疗的患者中肿瘤组织低表达RRM1 mRNA者更能获益。该中心2009年进一步完成的Ⅲ期临床试验也同样证实了上述结论^[9]。

BRCA1作为一种抑癌基因,主要通过DNA修复、mRNA转录、细胞周期的调节以及蛋白泛素化等途径参与细胞的各种应答反应。BRCA1可使细胞周期阻滞于G2/M期,并诱导细胞凋亡。它还通过与其他修复因子的直接相互作用或通过DNA调控通路中其他基因的表达水平来介导损伤修复,是一个重要的细胞周期负调控子。研究发现上调BRCA1表达可使细胞对DDP耐药增加,认为BRCA1高表达可能使细胞修复能力增强,不易被化疗药物杀死而导致耐药;而BRCA1低表达可降低铂类耐药产生,从而增加化疗药物的敏感性,提高化疗疗效。Taron等^[10]分析55例术前接受GP方案化疗的NSCLC组织中BRCA1 mRNA表达情况,结果显示,低、中表达者较

高表达者死亡风险明显下降。Rosell 等^[11]对 111 例晚期鳞癌患者 BRCA1 mRNA 进行前瞻性的分组检测,低表达者接受 GP 方案,中表达者接受多西他赛联合顺铂方案,而高表达者仅接受多西他赛化疗,结果 3 组的总生存期无明显差异,但 2 年生存率分别为 41.2%、15.6%、0。提示低表达者才可能从顺铂中获益,而高表达者可能对多西他赛耐药。

本研究根据 RRM1 和 BRCA1 表达高低分成 4 组,观察近期疗效,化疗前 4 组患者性别、年龄、吸烟状况、PS 评分、病理类型、分期等临床资料均衡可比。经 4 个周期化疗后结果显示,A 组 RR(59.1%)显著高于其他 3 组(38.1%、42.1%、43.8%),差异有统计学意义($P = 0.026$);而 C 组、D 组 RR 虽高于 B 组,但差异无统计学意义($P = 0.459$)。随访结果亦显示:A 组 OS、TTP 显著长于其他 3 组;而 C 组、D 组 OS、TTP 虽长于 B 组,但差异无统计学意义。提示,仅 RRM1、BRCA1 均低表达的肺鳞癌患者才有可能成为 GP 化疗方案真正的靶向人群。

本研究仅从 GP 方案中针对吉西他滨、顺铂敏感性预测分子 RRM1、BRCA1 进行检测,还有其他预测因子如影响顺铂化疗敏感性的相关基因:错配切除交叉互补修复酶 1 (ERCC1)、X 线修复交叉互补基因 1 (XRCC1)、色素性干皮症 D 型相关基因 (XPD) 等;影响吉西他滨化疗敏感性的相关基因如胸苷酸合成酶(TS)基因等;再者,本研究仅从蛋白水平分析基因表达差异,其在 mRNA 水平表达差异是否与此结果相一致,RRM1、BRCA1 多个位点的单核苷酸多态性与 DDP、GEM 疗效的相关性如何仍需进一步研究,加之本研究样本数较少,因此有必要从肺鳞癌化疗耐药的机制、基因不同检测水平以及基因位点单核苷酸多态性等多个层面进行广泛、深入的研究,同时开展多中心、前瞻性临床研究,进一步扩大样本量,使研究结果更加可信,更好地指导临床,真正达到肺鳞癌化疗个体化,使患者获得最大益处。

[参考文献]

- [1] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2002, 346(2): 92-98
- [2] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study

comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21): 3543-3551

- [3] Davidson JD, Ma L, Flagella M, et al. An increase in the expression of ribonucleotide reductase large subunit1 is associated with gemcitabine resistance in non-small lung cancer cell lines [J]. Cancer Res, 2004, 64 (11): 3761-3766
- [4] Zheng Z, Chen T, Li XL, et al. DNA synthesis and repair gene RRM1 and ERCC1 in lung cancer [J]. N Engl J Med, 2007, 356(8): 800-808
- [5] Rosell R, Danenberg K, Alberola V, et al. Ribonucleotide reductase messenger RNA expression and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(4): 1318-1325
- [6] Rosell R, Felip E, Taron M, et al. Gene expression as a predictive marker of outcome in stage IIB-III A-III B non-small cell lung cancer after induction gemcitabine-based chemotherapy followed by resectional surgery [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(12pt2): 4215s-4219s
- [7] 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 [J]. Ann Oncol, 2006, 17 (12): 1818-1825
- [8] Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, et al. RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(29): 4731-4737
- [9] Reynolds C, Obasaju C, Schell MJ, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine-based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in non-small cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(34): 5808-5815
- [10] 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
- [11] Rosell R, Perez-Roca L, Sanchez JJ, et al. Customized treatment in non-small-cell lung cancer based on EGFR mutations and BRCA1 mRNA expression[J]. PLoS One, 2009, 4(5): e5133

[收稿日期] 2013-07-09