

肿瘤诊断技术与基因治疗

DOI: 10.11699/cyxh20130515

ERCC1 和 BRCA1 基因在非小细胞肺癌
术后辅助化疗患者预后中的作用

余晶晶, 祝兰兰, 张 伟, 白 薇

(南昌大学第一附属医院呼吸内科, 南昌 330006)

【摘要】目的:探讨切除修复交叉互补基因 1(excision repair cross complementary gene 1, ERCC1)和乳腺癌易感基因 1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)术后患者给予铂类基础化疗方案后的预后价值。**方法:**收集我院 2004–2008 年间接手术并确诊为 NSCLC 的 80 例患者的肺组织, 利用免疫组织化学方法, 检测 80 例肺癌组织及 20 例癌旁组织中 ERCC1 和 BRCA1 蛋白的表达情况; 术后所有患者接受 2 周期以上铂类化疗方案, 联合分析这两种蛋白的表达与患者化疗方案的选择、无瘤生存期(disease-free survival, DFS)及总生存时间(overall survival, OS)的关系。**结果:**①ERCC1 和 BRCA1 在肺癌组织中的表达比癌旁组织中高, 差异具有统计学意义($P=0.036$, $P=0.041$); 同时 2 种蛋白的表达与患者的年龄、性别、临床分期、病理类型等临床特征无关; ②ERCC1 低表达患者 DFS 和 OS 均长于 ERCC1 高表达患者($P=0.004$, $P=0.032$); BRCA1 的表达也得出相同的结论($P=0.023$, $P=0.006$); ③ERCC1 和 BRCA1 同时低表达患者 DFS 和 OS 长于两种指标同时高表达的患者; ④ERCC1 和 BRCA1 同时低表达的患者中, 接受含铂类化疗方案的患者受益最大。**结论:**ERCC1 和 BRCA1 可作为 NSCLC 术后辅助化疗患者判断预后的有效指标, 两种蛋白的高表达可能成为 NSCLC 术后铂类辅助化疗患者预后不良的预测因子。

【关键词】非小细胞肺癌; 切除修复交叉互补基因 1; 乳腺癌易感基因 1; 免疫组织化学

【中国图书分类法分类号】R563.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2012–08–27

Role of ERCC1 and BRCA1 in prognosis of NSCLC patients receiving
postoperative adjuvant chemotherapy

YU Jingjing, ZHU Lanlan, ZHANG Wei, BAI Wei

(Department of Respiratory, the First Affiliated Hospital, Nanchang University)

【Abstract】Objective: To discuss the prognostic value of excision repair cross complementary gene 1(ERCC1) and breast cancer susceptibility gene 1(BRCA1) in patients with non-small cell lung cancer(NSCLC) who received postoperative platinum-based chemotherapy. **Methods:** Lung tissues of 80 patients who were eventually diagnosed as NSCLC and were treated by surgery between 2004 and 2008 were collected. Protein expressions of ERCC1 and BRCA1 in lung cancer tissues of 80 NSCLC cases and in adjacent normal lung tissues of 20 cases were detected by immunohistochemistry. All tissues came from patients with NSCLC who received at least two cycles of platinum-based postoperative adjuvant chemotherapy. Relationships between expressions of two proteins with choice of chemotherapy, disease-free survival(DFS)time and overall survival(OS) time were analyzed. **Results:** ①Positive expression rates of ERCC1 and BRCA1 were significantly higher in lung cancer tissues than in adjacent normal lung tissues with statistical differences ($P=0.036$, $P=0.041$). Expressions of two proteins were not correlated with patients' age, sex, clinical stages and pathological classification. ②Patients in lower ERCC1 expression group had longer DFS time and OS time than those in higher expression group ($P=0.004$, $P=0.032$); similar conclusion was drawn concerning expressions of BRCA1 ($P=0.023$, $P=0.006$). ③Patients with lower ERCC1 and BRCA1 expressions had longer DFS time and OS time than those with higher expressions. ④Patients in lower ERCC1 and BRCA1 expression group benefited most from cisplatin-based chemotherapy. **Conclusions:** ERCC1 and BRCA1 could effectively estimate prognosis of NSCLC patients receiving postoperative adjuvant chemotherapy. Higher ERCC1 and BRCA1 expression may be predictor of patients with NSCLC who have adverse outcomes after postoperative adjuvant chemotherapy.

【Key words】non-small cell lung cancer; excision repair cross complementary gene 1; breast cancer susceptibility gene 1; immunohistochemistry

作者介绍: 余晶晶, Email: 407941368@qq.com,

研究方向: 肺癌的治疗及预后。

通信作者: 张 伟, Email: zhangweiliuxin@163.com。

基金项目: 江西省教育厅科学技术研究资助项目(编号: GJJ10363)。

肺癌是当前全世界癌症中发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,已成为癌症首要死因。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的肺癌病理类型,约占肺癌总数的 80%。NSCLC 患者总体 5 年生存率低于 15%,我国仅 10%^[1]。根治性手术切除的 NSCLC 患者总的 5 年生存率达 30%~40%^[2];但单独手术切除后仍有 1/3~1/2 病人出现复发、转移从而导致治疗失败。因此术后辅助化疗尤其是联合铂类及细胞毒性药物的化疗方案,如吉西他滨化疗(gemcitabine chemotherapy, GP)方案、长春瑞滨化疗(navilbine chemotherapy, NP)方案和紫杉醇化疗(taxol chemotherapy, TP)方案成为 NSCLC 患者的治疗新标准,能有效提高患者的生存率^[3]。但是不同的患者对铂类为基础的化疗方案反应各异^[4],这种耐药性的存在使得肺癌的总体生存率未能明显下降。因此,探寻耐药性产生的分子机制对提高化疗疗效和延长生存时间具有重要意义。目前,不少研究显示切除修复交叉互补基因 1(excision repair cross complementary gene 1, ERCC1)或乳腺癌易感基因 1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)的表达与肺癌患者铂类药物的耐药性及预后有关,但联合检测这两种蛋白的文章不多见,联合检测 ERCC1 和 BRCA1 的蛋白表达是否能够更好地提示患者的预后,为肺癌患者提供个体化的化疗方案,本文对此进行了如下研究。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集我院 2004 年 01 月~2008 年 12 月间手术切除并经病理确诊的 NSCLC 标本 80 例及癌旁组织 20 例,所有患者病例资料完整且术前均未行放疗或靶向治疗。80 例肺癌标本中,男性 57 例,女性 23 例,年龄为 31~75 岁,平均年龄为 62 岁。根据 2002 年 WHO 分类标准,腺癌 37 例,鳞癌 43 例,低分化 28 例,中高分化 52 例。参照 2002 年美国癌症联合会和国际抗癌联盟制定的 TNM 分期,Ⅰ、Ⅱ期患者 42 例,Ⅲ、Ⅳ期患者 38 例。癌旁组织是指距离癌组织 5 cm 以上的组织,共收集 20 例,作为对照组。ERCC1 兔源多克隆抗体、BRCA1 兔源多克隆抗体购自南昌 Anbo 公司,通用型二抗 EnvisionTM 购自 DAKO 公司,DAB 显色试剂盒购自北京中杉金桥生物技术开发公司。

1.2 化疗方案

80 例患者均在术后 2~4 周接受含铂类化疗方案,其中 36 例接受了 GP 方案(吉西他滨 1 000 mg/m², d1、d8;顺铂 30 mg/m², d1~3), 28 例接受了 NP 方案(长春瑞滨 25 mg/m², d1、d8;顺铂 30 mg/m², d1~3), 16 例接受了 TP 方案(紫杉醇 125

mg/m², d1;顺铂 30 mg/m², d1~3),所有药物均经静脉滴注给药,每 3 周行 1 个周期化疗,所有患者接受至少 2 周期的化疗,对能够耐受的患者给予 4~6 个周期的化疗。

1.3 疗效评价标准

以患者化疗开始的日期进行统计。总生存时间(overall survival, OS)定义为患者开始化疗的日期至患者死亡或最后 1 次随访的日期。无瘤生存期(disease-free survival, DFS)定义为开始化疗的日期至转移、复发或死亡之间的时间,末次随访日期为 2011 年 12 月 30 日。

1.4 实验方法

采用 EnvisionTM plus 二步染色法,又称葡聚糖-聚合物免疫组化染色法(labeled dextran polymer, LDP)行免疫组织化学检测。所有标本经 10%福尔马林固定,常规脱水、透明、浸蜡、石蜡包埋、切片(厚 4 μm)、二甲苯脱蜡、梯度乙醇至水化后柠檬酸(pH 6.0)抗原修复,过氧化物酶阻断血清封闭,加一抗孵育 4 ℃过夜,充分洗涤后加二抗,再次充分洗涤后 DAB 显色、苏木精复染、脱水、透明、封片、显微镜观察。

1.5 结果判断

ERCC1 和 BRCA1 的阳性表达均以细胞核内出现棕黄色颗粒为表达阳性。由我院具有一定资质的 2 名病理科医师根据以下两种标准进行综合评价:(1)高倍镜下随机选取 5 个视野,每个视野计数采用国内通用标准,根据阳性细胞所占的百分数分级评定标准:100 个细胞,共计数 500 个细胞,阳性细胞数<5%记 1 分,5%~25%记 2 分,26%~75%记 3 分,>75%记 4 分;(2)根据细胞内阳性染色强度划分为:0 分,无棕黄色;1 分,弱棕黄色;2 分,棕黄色;3 分,深棕黄色。将上述两种评价标准综合对每张切片染色情况进行评价:①阴性:阳性细胞数<5%,无论阳性细胞数染色强度;②1+:以上 2 种评分之和等于 3;③2+:以上 2 种评分之和等于 4 或 5;④3+:以上 2 种评分之和等于 6 分或 7 分。阴性和 1+定为低表达,2+和 3+定为高表达。

1.6 统计学处理

数据均采用 SPSS 19.0 版软件进行统计分析处理,数据以百分比表示,蛋白表达与各临床特征之间的关系采用 χ^2 检验或 Fisher' 精确法;Kaplan-Meiner 法进行单因素生存分析,差异显著性检验采用 Long-rank 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ERCC1 和 BRCA1 在肺癌及癌旁组织中的表达及其与患者临床特征之间的关系

ERCC1 和 BRCA1 在 NSCLC 和癌旁组织中有不同程度的表达,在癌细胞中 ERCC1 低表达者 48 例(60%),高表达者 32 例(40%);癌旁组织中低表达者 17 例(85%),高表达者 3 例(15%);BRCA1 在肺癌细胞中低表达者 44 例(55%),高表达者 36 例(45%);癌旁组织中低表达者 16 例(80%),高表达者 4 例(20%);2 种指标在肺癌组织中的表达明显高于癌旁组织,差异有统计学意义(图 1~4 及表 1、表 2)。

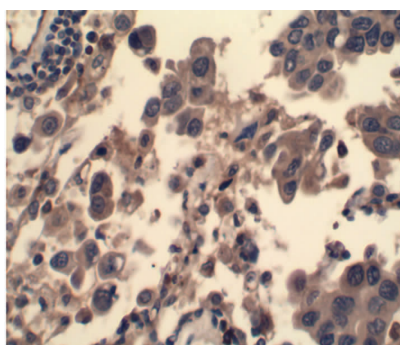


图 1 ERCC1 在肺癌组织中的高表达 (LDP,400 ×)

Fig.1 High expressions of ERCC1 in lung cancer tissues
(LDP,400 ×)

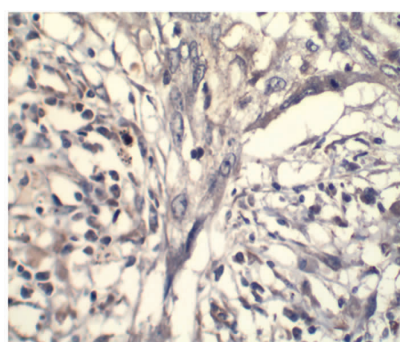


图 2 ERCC1 在肺癌组织中的低表达 (LDP,200 ×)

Fig.2 Low expressions of ERCC1 in lung cancer tissues
(LDP,200 ×)

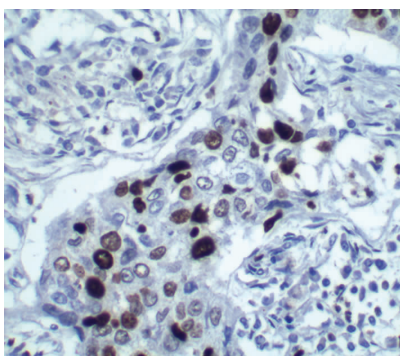


图 3 BRCA1 在肺癌组织中的高表达 (LDP,400 ×)

Fig.3 High expressions of BRCA1 in lung cancer tissues
(LDP,400 ×)

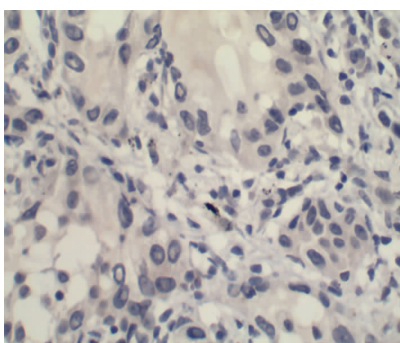


图 4 BRCA1 在肺癌组织中的低表达 (LDP,200 ×)

Fig.4 Low expressions of BRCA1 in lung cancer tissues
(LDP,200 ×)

表 1 ERCC1 和 BRCA1 在 NSCLC 和癌旁组织中的表达情况

Tab.1 Expressions of ERCC1 and BRCA1 in NSCLC and tumor-adjacent tissues

分组	总例数 (n)	ERCC1		P 值	BRCA1		P 值
		低表达 (n)	高表达 (n)		低表达 (n)	高表达 (n)	
NSCLC	80	48	32	0.036	44	36	0.04
癌旁	20	17	3		16	4	

表 2 ERCC1 和 BRCA1 蛋白的表达与 NSCLC 患者临床特征的关系

Tab.2 Relationship between expressions of ERCC1 and BRCA1 and clinical characteristics of patients with NSCLC

临床资料	总例数 (n)	ERCC1		χ^2 值	P 值	BRCA1		χ^2 值	P 值
		高表达 (n)	低表达 (n)			高表达 (n)	低表达 (n)		
性别									
男	57	40	17	0.65	0.42	34	23	0.69	0.41
女	23	14	9			16	7		
年龄									
≥60 岁	29	25	4	3.82	0.07	21	8	1.91	0.17
<60 岁	51	33	18			29	22		
TNM 分期									
I、II	42	28	14	1.15	0.22	26	16	0.01	0.9
III、IV	38	30	8			24	14		
病理类型									
腺癌	37	27	10	0.01	0.93	23	14	0.01	0.9
鳞癌	43	31	12			27	16		
分化程度									
低分化	28	24	4	2.82	0.09	20	8	1.47	0.23
中高分化	52	34	18			30	22		

2.2 单因素生存分析 ERCC1 和 BRCA1 的表达与患者预后的关系

应用 Kaplan-Meier 法对生存曲线进行分析,Long-rank 检验结果显示 ERCC1 高表达组的肺癌患者,其 DFS 为 14.88 个月,OS 为 18.56 个月;低表达组患者 DFS 为 20.80 个月,OS 为 23.10 个月,低表达组患者 DFS 和 OS 明显长于高表达组患者,两组间的差异有统计学意义 ($P<0.001$, $P=0.001$); BRCA1 高表达的患者,无论是 DFS (13.80 个月) 还是 OS (16.00 个月),都比低表达组患者的 DFS (17.00 个月) 和 OS (22.00 个月) 明显降低,两组之间的差异有统计学意义 ($P=0.004$, $P<0.001$) (图 5~8)。

2.3 ERCC1 与 BRCA1 在肺癌组织中表达的相关性

2 种蛋白同时高表达的患者有 29 例,同时低表达的患者有 40 例,如表 3 所示,ERCC1 和 BRCA1 在肺癌中的表达呈正相关 ($r=0.259$, $P=0.007$)。并且,同时高表达的患者 DFS 为 12.00 个月,OS 为 13.70 个月;同时低表达的患者 DFS 为 21.00 个月,OS 为 25.00 个月,由此可以看出同时高表达的患者比同时低表达的患者,其 DFS 和 OS 明显缩短,且差异具有统计学意义 ($P=0.001$, $P<0.001$) (图 9、10)。

表 3 ERCC1 和 BRCA1 在 NSCLC 组织中表达的相关性 (n)
Tab.3 Correlation between expressions of ERCC1 and BRCA1 in NSCLC tissues (n)

BRCA1	ERCC1	
	高表达	低表达
高表达	29	20
低表达	20	40

2.4 ERCC1 和 BRCA1 同时低表达的患者中,接受含铂类化疗方案的患者受益最大

在本的研究中 80 例病人接受了含铂类药物的化疗方案,36 例病人(45%)接受了 GP 方案,28 例病人(35%)接受了 NP 方案,16 例病人(20%)接受了 TP 方案。在含铂类化疗方案的病人中,ERCC1 高表达组与低表达组的 OS 分别为 18.50 个月和 23.10 个月,DFS 分别为 14.80 个月和 20.80 个月,低表达组患者的预后(OS 和 DFS)明显优于高表达组,且两者的差异有统计学意义($P=0.001$, $P<0.001$),图 5、图 6; BRCA1 高、低表达组的 OS 分别为 16.00 个月和 22.00 个月,DFS 分别为 13.80 个月和 17.00 个月,两者间的差异也具有统计学意义($P<0.001$, $P=0.004$),图 7、图 8;而接受 GP 方案的患者中,ERCC1 高表达组和低表达组在 DFS 和 OS 上的差异无统计学意义($P=0.056$, $P=0.173$),图 11、图 12;在接受 NP 方案的患者中,BRCA1 高表达组和低表达组在 OS 上的差异无统计学意义($P=0.067$),图 13;在接受 TP 方案的患者中,ERCC1 高表达组和低表达组在 DFS 上的差异无统计学意义($P=0.813$),图 14。

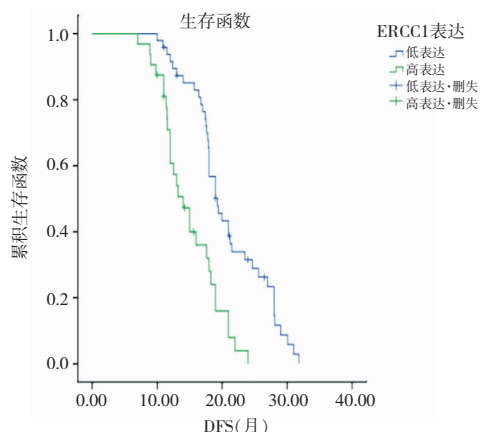


图 5 ERCC1 的表达与 DFS 的关系曲线图

Fig.5 Graph of relationship between ERCC1 and DFS

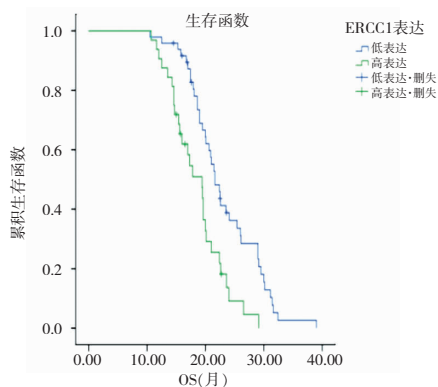


图 6 ERCC1 的表达与 OS 的关系曲线图

Fig.6 Graph of relationship between ERCC1 and OS

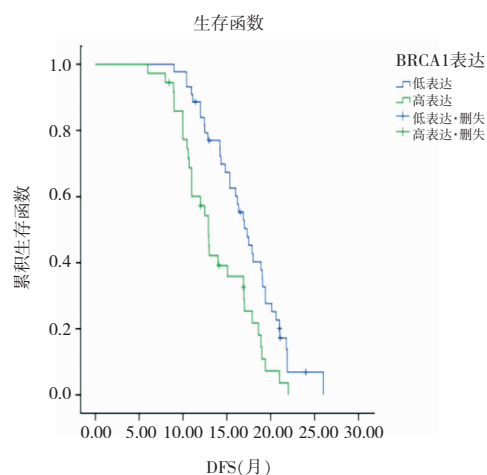


图 7 BRCA1 的表达与 DFS 的关系曲线图

Fig.7 Graph of relationship between BRCA1 and DFS

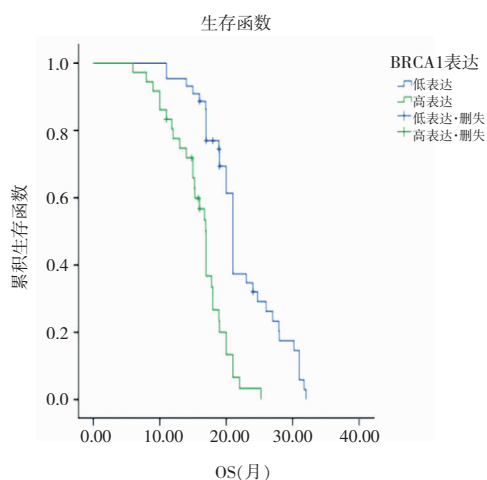


图 8 BRCA1 的表达与 OS 的关系曲线图

Fig.8 Graph of relationship between BRCA1 and OS

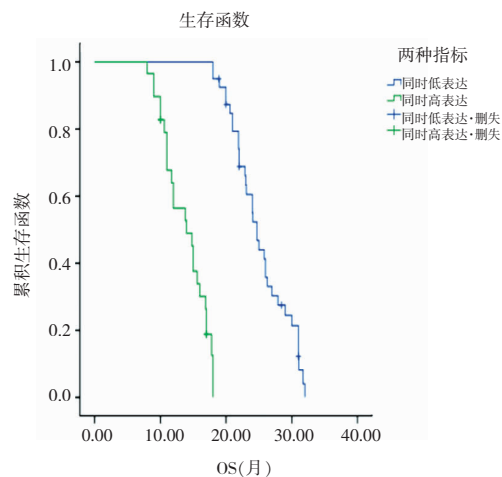


图 9 ERCC1 和 BRCA1 同时表达与 OS 的关系曲线图

Fig.9 Graph of relationship between simultaneous expressions of two proteins and OS

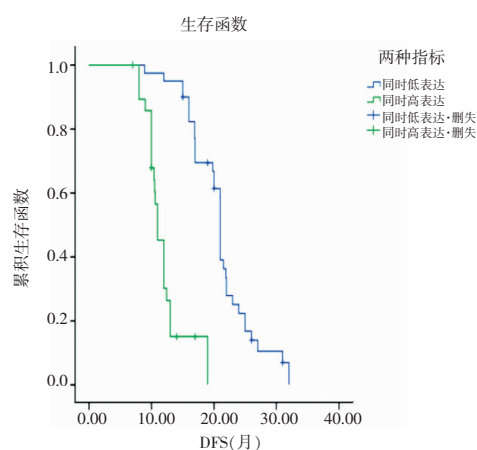


图 10 ERCC1 和 BRCA1 同时表达与 DFS 的关系曲线图

Fig.10 Graph of relationship between simultaneous expressions of two proteins and DFS

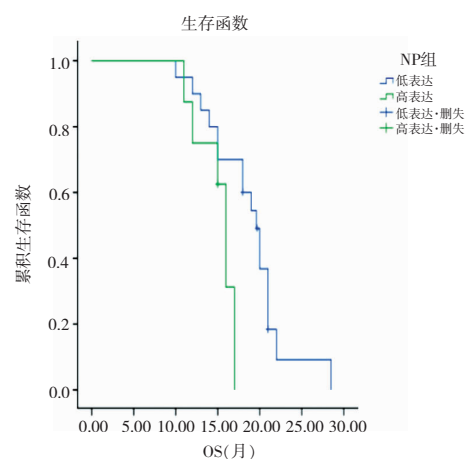


图 13 NP 组 BRCA1 的表达与 OS 的关系曲线图

Fig.13 Graph of relationship between expressions of BRCA1 and OS in NP group

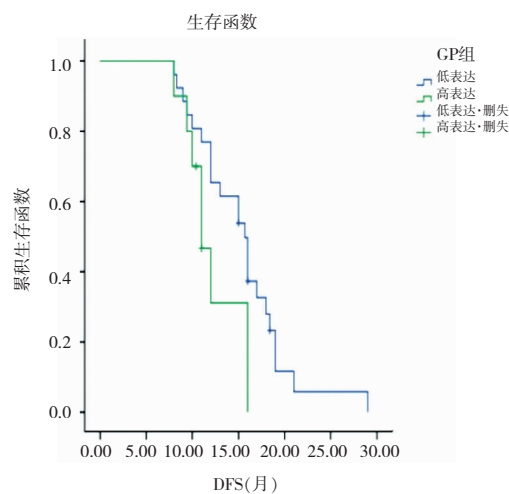


图 11 GP 组 ERCC1 的表达与 DFS 的关系曲线图

Fig.11 Graph of relationship between expressions of ERCC1 and DFS in GP group

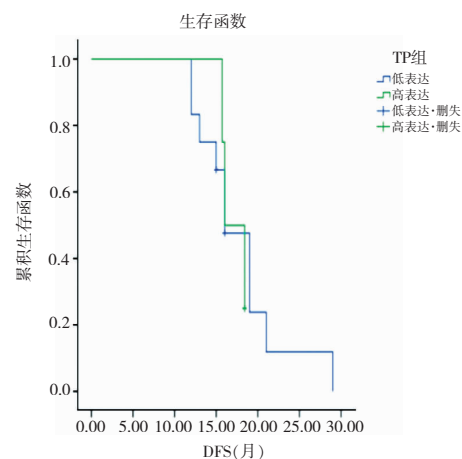


图 14 TP 组 ERCC1 的表达与 DFS 的关系曲线图

Fig.14 Graph of relationship between expressions of ERCC1 and DFS in TP group

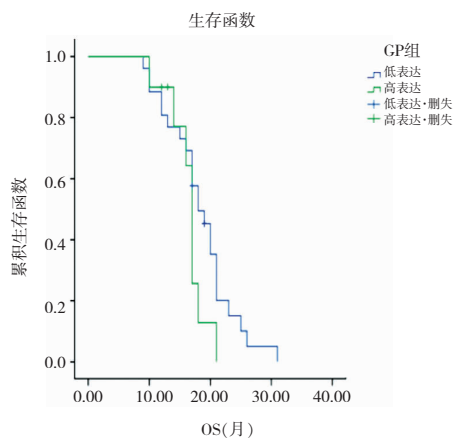


图 12 GP 组 ERCC1 的表达与 OS 的关系曲线图

Fig.12 Graph of relationship between expressions of ERCC1 and OS in GP group

3 讨论

随着 NSCLC 化疗方案研究的不断深入,2 种细胞毒性药物的联合使用,特别是含有铂类的化疗方案,是目前公认的 NSCLC 一线化学疗法^[5]。但是由于铂类药物的毒副作用及其耐药性的存在,使得治疗的有效率和中位生存率差强人意。为此,寻找出铂类药物敏感性指标及反应患者预后情况的分子指标,是使患者受益的关键。

铂类作用于肿瘤细胞中 DNA 分子上的鸟嘌呤,与 DNA 共价结合形成铂类-DNA 加合物,引起 DNA 分子链内、链间交联从而干扰肿瘤细胞 DNA 合成,

产生细胞毒作用^[6]。而各种核苷酸切除修复通路能够去除铂类与 DNA 形成的加合物,修复 DNA 链间或链内交联,从而产生耐药。ERCC1 是核苷酸切除修复通路中的限速基因。研究显示在肺癌 A549 细胞株中,ERCC1 高表达的患者对铂类产生耐药性^[7],ERCC1 阴性表达的肿瘤不仅从铂类化疗中受益,而且作为预后因子,获得更长的总生存率^[8-9]。在本的研究中,ERCC1 低表达组的 OS 为 32.00 个月,DFS 为 19.80 个月,高表达组的 OS 为 21.50 个月,DFS 为 10.60 个月,显然低表达组比高表达组的预后好,与上述研究结果一致,说明在铂类化疗中,ERCC1 可作为 NSCLC 术后辅助化疗患者接受以铂类为基础的化疗方案后的预后预测因子,ERCC1 表达高的患者其预后较差,不建议其接受含铂类的化学治疗。相反,表达低的患者预后较好,建议其行以铂类为基础的化疗。

BRCA1 是 DNA 损伤修复通路和微管损伤反应通路的基本组成部分。据研究报道其低表达者对顺铂有高敏感性,相反,其高表达者对抗微管药敏感性增高^[10]。在最近 1 项非随机化的 II 期临床试验中^[11],BRCA1 低表达的 38 位病人中,给予顺铂和 GP,其中位生存时间是 11.00 个月;BRCA1 中度表达的 40 位病人当中,给予顺铂化疗,其中位生存时间为 9.00 个月,2 年生存率分别为 41.2%、15.6%。这些数据均提示 BRCA1 潜在的预测功能。本研究结果显示,BRCA1 高表达的患者,其 DFS 和 OS 均短于低表达组的患者,与上述研究的结果一致。

此外,无论在乳腺癌还是 NSCLC 中,作为顺铂或其他 DNA 损伤剂的敏感因子,ERCC1 的表达与 BRCA1 的表达密切相关^[12-13]。本实验中,以铂类为基础的化疗患者中,ERCC1 和 BRCA1 两种蛋白均高表达的患者,其 OS 和 DFS 比两种蛋白均低表达的患者明显缩短。这说明两种蛋白均高表达的患者预后差,低表达的患者从铂类化疗药物中受益最大。

4 结 论

总之,为了克服 NSCLC 患者术后辅助化疗的耐药性问题,提高患者的临床疗效,寻找出耐药性产生的分子机制与预后的关系意义重大。本实验结果提示在 NSCLC 患者中,ERCC1 和 BRCA1 可作为 OS 和 DFS 的预后因子,而且可能成为预测铂类化疗

药物疗效的分子标志。

参 考 文 献

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2009[J]. CA Cancer J Clin, 2009, 59(4): 01-25.
- [2] 郑远达, 杜向慧. 中早期非小细胞肺癌术后辅助化疗现状和展望[J]. 中国肿瘤临床杂志, 2009, 36(5): 296-300.
- [3] Zheng Y D, Du X H. Postoperative adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer of early and middle stage[J]. Chinese Journal Clinical Oncology, 2009, 36(5): 296-300.
- [4] Tibaldi C, Giovannetti E, Vasilis E, et al. Correlation of CDA, ERCC1, and XPD polymorphisms with response and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(6): 1797-1803.
- [5] Okuno T, Tamura T, Yamamori M, et al. Favorable genetic polymorphisms predictive of clinical outcome of chemoradiotherapy for stage II/III esophageal squamous cell carcinoma in Japanese[J]. Am J Clin Oncol, 2007, 30(3): 252-257.
- [6] Crino L, Weder W, van Meerbeeck J, et al. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer; ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2010, 21(s5): v103-115.
- [7] Jiang L, Wang D Y, Zhu Z H, et al. Phase II study of carboplatin combined with weekly docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2010, 66(3): 449-453.
- [8] Li J J, Ding Y, Li D D, et al. The overexpression of ERCC-1 is involved in the resistance of lung cancer cells to cetuximab combined with DDP[J]. Cancer Biol Ther, 2009, 8(20): 1914-1921.
- [9] Li J, Li Z N, Yu L C, et al. Association of expression of MRP1, BCRP, LRP and ERCC1 with outcome of patients with locally advanced non-small cell lung cancer who received neoadjuvant chemotherapy[J]. Lung Cancer, 2010, 69(1): 116-122.
- [10] Wang X, Zhao J, Yang L, et al. Positive expression of ERCC1 predicts a poorer platinum-based treatment outcome in Chinese patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Med Oncol, 2010, 27(2): 484-490.
- [11] Quinn J E, James C R, Stewart G E, et al. BRCA1 mRNA expression levels predict for overall survival in ovarian cancer after chemotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(24): 7413-7420.
- [12] Rosell R, Perez-Roca L, Sanchez J J, 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.
- [13] Kim D, Jung W, Koo J S. The expression of ERCC1, RRM1, and BRCA1 in breast cancer according to the immunohistochemical phenotypes[J]. J Korean Med Sci, 2011, 26(3): 352-359.
- [14] Su C, Zhou S, Zhang L, et al. ERCC1, RRM1 and BRCA1 mRNA expression levels and clinical outcome of advanced non-small cell lung cancer[J]. Med Oncol, 2010, 28(4): 1411-1417.

(责任编辑:唐秋姗)