

# XPA 及 XPG 基因多态性与晚期非小细胞肺癌铂类药物化疗疗效及预后的关系\*

贾晓锋<sup>1</sup> 梁 军<sup>1△</sup> 吕红英<sup>1</sup> 姚如永<sup>2</sup> 周 非<sup>1</sup> 韩 越<sup>1</sup>

(1 青岛大学医学院附属医院肿瘤中心 山东 青岛 266061 2 青岛大学医学院附属医院中心实验室 山东 青岛 266003)

**摘要** 目的 研究 DNA 修复基因 XPA A23G 及 XPG C46T 位点基因多态性与晚期非小细胞肺癌铂类化疗疗效及预后的关系。方法 经病理学确诊的晚期非小细胞肺癌患者 89 例,化疗前提取其外周血 DNA,用 DNA 测序技术检测 XPA、XPG 基因型,所有患者均接受 2-4 个周期铂类药物为基础的化疗。结果:1) 89 例患者中,携带 XPA23A/A 及 A/G+G/G 基因型的化疗有效率分别为 47.5 %和 24.5 %,差异有统计学意义( $\chi^2=5.137, P=0.023$ ) 携带 XPG46C/C 及 C/T+T/T 基因型的患者治疗有效率分别为 47.6 %、23.4 %,二者间也有统计学差异( $\chi^2=5.729, P=0.017$ ) ,联合分析显示 A/A 及 C/C 型化疗有效率最高,达 63.0 %,而 A/A 及 C/T+T/T 型最低,仅 15.4 %,四组间有显著统计学差异( $\chi^2=14.080, P=0.003$ ) 。2) 89 例患者中位 TTP 为 7 个月,XPA23A/A 基因型中位 TTP 为 11 个月,A/G+G/G 基因型为 6 个月,两者比较差异有显著性( $\chi^2=44.640, P<0.01$ ) ;XPG46C/C 基因型中位 TTP 为 10 个月,C/T+T/T 基因型为 6 个月,两者也有统计学差异( $\chi^2=32.236, P<0.01$ )。联合分析显示,XPA A/A+XPG C/C 型中位 TTP 最长,达到 11 个月,而 A/G+G/G 及 C/T+T/T 基因型最短,仅有 4 个月,四组间差异有显著统计学意义( $\chi^2=59.295, P<0.01$ )。结论 XPA A23G 及 XPG C46T 单核苷酸多态性可单独及联合用于预测晚期 NSCLC 病人对铂类药物的化疗疗效及 TTP,初步提示可以根据患者基因型来指导个体化治疗。

**关键词** 基因,XPA,XPG,多态现象,遗传 肺肿瘤 / 药物治疗

**中图分类号** R734.2 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273 (2011) 09-1718-05

## Relationship between XPA and XPG polymorphisms and platinum-based chemotherapy outcomes in advanced non-small cell lung cancer\*

JIA Xiao-feng<sup>1</sup>, LIANG Jun<sup>1△</sup>, LV Hong-ying<sup>1</sup>, YAO Ru-yong<sup>2</sup>, ZHOU Fei<sup>1</sup>, HAN Yue<sup>1</sup>

(1 Cancer Center of Affiliated Hospital Of Medical College, Qingdao University, Qingdao, 266003, China;

2 Laboratory Center of Affiliated Hospital Of Medical College, Qingdao University, Qingdao, 266003, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between XPA, XPG single nucleotide polymorphism(SNP) and chemotherapy outcomes in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. **Methods:** 89 NSCLC patients were included who were histologically diagnosed and staged as clinical stage IIIB or IV. All patients received platinum-based doublets combination chemotherapy. We used sequencing technology to survey the distribution of XPA and XPG genotypes. **Results:** 1) The response rate in patients with XPA23A/A genotype significantly higher than that in patients with 23A/G+G/G genotype ( $\chi^2=5.137, P=0.023$ ), and XPG46C/C genotype higher than that in patients with 46C/T+T/T genotype ( $\chi^2=5.729, P=0.017$ ). Combined with XPA and XPG, patients with A/A and C/C had a higher response than that in patients with other genotypes. 2) The median TTP was 7 months. 11 months for XPA 23A/A genotype, and 6 months for 23A/G+G/G genotype. The differences among them were significant ( $\chi^2=44.640, P<0.01$ ); also, 10 months for XPG 46C/C genotype, and 6 months for 46C/T+T/T genotype. The differences among them were significant ( $\chi^2=32.236, P<0.01$ ). Combined with XPA and XPG we can see that patients with A/A and C/C had a higher TTP than patients with other genotypes. **Conclusions:** Polymorphisms of XPA and XPG may be correlated with clinical response and TTP to platinum-based chemotherapy.

**Key words:** Genes XPA,XPG; Polymorphism, genetic; Lung neoplasms/Drug therapy

**Chinese Library Classification:** R734.2 **Document code:** A

**Article ID** :1673-6273(2011)09-1718-05

### 前言

肺癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率一直呈上升趋势<sup>[1,2]</sup>。其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占全部肺癌的 80-85%,绝大多数患者在确诊时

即为 III B 期或 IV 期,无法手术切除<sup>[3]</sup>,因此化疗是该类患者最主要的治疗手段。目前晚期非小细胞肺癌患者标准的一线化疗方案是以铂类药物为基础的两药联合方案<sup>[4-7]</sup>,但即使是相同的化疗方案和剂量,不同个体对化疗的疗效及预后仍差异很大。随着相关研究的不断进展,研究者发现药物敏感性的个体差异主

\* 基金项目 青岛市科技局项目 (Kzd-17)

作者简介 贾晓锋 (1984),男,硕士研究生,电话:15908967041, E-mail: jiaxiaofeng198478@126.com

△ 通讯作者 梁军, E-mail: liangjun1959@yahoo.com.cn

(收稿日期 2011-01-07 接受日期 2011-01-31)

要是由个体的遗传因素决定的。人类基因组计划的研究成果证实 群体间不同个体的基因组序列有 99.9 % 是相同的,但仍有 0.1 % 的遗传差异,即遗传多态性。单核苷酸多态性 (Single nucleotide polymorphism, SNP) 是最主要的一种遗传多态性,占有已知多态性的 90 % 以上<sup>[8]</sup>。SNP 是指群体中不同个体基因组之间单个核苷酸变异的频率大于 1 %,常由两种碱基组成。这种遗传多态性可能导致基因组编码的相应蛋白结构和功能发生改变,从而导致不同个体对疾病的易感性以及对药物的敏感性产生差异。因此 SNP 的特点<sup>[9]</sup>决定了它能够应用于肿瘤等复杂疾病的治疗等有关研究。

许多 DNA 修复基因具有单核苷酸多态性,这种多态性可能导致所产生修复酶的活性改变,从而导致个体 DNA 损伤修复能力发生变化<sup>[10]</sup>。XPA 及 XPG 均为 DNA 修复途径的重要基因,它们共同参与 DNA 修复途径中的核苷酸切除修复过程。XPA 及 XPG 单核苷酸多态性主要通过改变 DNA 修复能力而影响机体对铂类化疗的敏感性。目前国内外研究较多的是 ERCC1、XRCC1、GSTP1 及 XPD 单核苷酸多态性与肺癌化疗

效果及生存期之间的关系,而关于 XPA 及 XPG 单核苷酸多态性与晚期非小细胞肺癌化疗效果之间的研究少之又少,并且各研究的结果不一致,还存在较大争议。本研究拟探讨这两个基因多态性与晚期非小细胞肺癌铂类化疗效果的关系,从而为肺癌的个体化治疗提供更多的临床依据。

1 材料与方法

1.1 病例选择

收集收集从 2009-06-01 至 2010-08-31 在青岛大学医学院附属医院肿瘤治疗中心住院且组织学确诊的晚期非小细胞肺癌患者 89 例。所有病例均经 CT 证实有可测量肿瘤病灶,化疗前患者心电图无明显异常,血常规、肝肾功能均正常,ECOG 评分均小于等于 2 分,患者均接受以顺铂或卡铂为主的两药联合方案化疗,每 3 周重复一次,2-3 个周期化疗后按照 RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) 标准进行疗效评价。所有入组患者在化疗前均签署化疗知情同意书。病例的一般资料及化疗方案见表 1。

表 1 肺癌患者的基本情况  
Table 1 Basic information of patients

|                        |                           | n  | %    |
|------------------------|---------------------------|----|------|
| Sex                    |                           |    |      |
|                        | Male                      | 45 | 50.6 |
|                        | Female                    | 44 | 49.4 |
| Age                    |                           |    |      |
|                        | ≤ 55 Years                | 41 | 46.1 |
|                        | > 55 Years                | 48 | 53.9 |
| Pathology type         |                           |    |      |
|                        | Adenocarcinoma            | 44 | 49.4 |
|                        | Squamous-celled carcinoma | 39 | 43.8 |
| Other                  |                           | 6  | 6.8  |
|                        | Clinical stage            |    |      |
|                        | IIIB                      | 22 | 24.7 |
| Chemotherapy methods   |                           |    |      |
|                        | IV                        | 67 | 75.3 |
|                        |                           |    |      |
| Chemotherapy methods   |                           |    |      |
|                        | Plantinum+Docetaxel       | 54 | 60.7 |
|                        | Plantinum+Gemcitabine     | 30 | 33.7 |
|                        | Plantinum +Others         | 5  | 5.6  |
| ECOGperformance status |                           |    |      |
|                        | ≤ 1                       | 67 | 75.3 |
|                        | 2                         | 22 | 24.7 |

1.2 DNA 提取和基因分型

患者 DNA 从外周血白细胞中提取。化疗前抽取静脉血 2 ml,置枸橼酸钠抗凝管,所提取 DNA 置 -40 ℃ 低温冰箱保存备用。用 DNA 测序技术检测对象中 XPA A23G 及 XPG C46T 位

点的单核苷酸多态性。XPA 23 位点基因型与 XPG 46 位点基因型检测所用引物参照文献<sup>[11-14]</sup>设定 XPA\_F CAGGCGCTCT-CACTCAGAA,XPA\_R GCTTGACGAGCCAGTCT,XPG\_F CCCATGAGAGCTAAATGTTTTC,XPG\_R CGACACTTAC-



表 3 XPA、XPG 联合基因型与 NSCLC 化疗疗效的关系

Table 3 Combined polymorphisms of XPA and XPG and chemotherapy response

| genotype        | responders  | Non-responders | chi-square test |       | Logistic regression analysis |         |
|-----------------|-------------|----------------|-----------------|-------|------------------------------|---------|
|                 | (CR+PR)     | (SD+PD)        | $\chi^2$        | P     | OR(95%CI)                    | P value |
| AG/GG and CT/TT | 9 (26.5 %)  | 25 (73.5 %)    | 14.080          | 0.003 |                              |         |
| AA and CC       | 17 (63.0 %) | 10 (37.0 %)    |                 |       | 0.200 (0.059-0.671)          | 0.009   |
| AA and CT/TT    | 2 (15.4 %)  | 11 (84.6 %)    |                 |       | 3.046 (0.503-18.467)         | 0.226   |
| AG/GG and CC    | 3 (20.0 %)  | 12 (80.0 %)    |                 |       | 1.422 (0.297-6.796)          | 0.660   |

2.3 XPA、XPG 多态性与 TTP 的关系

89 例晚期非小细胞肺癌病人中位 TTP 为 7 个月，XPA23A/A 基因型中位 TTP 为 11 个月 (95% CI 为 10.602-11.398),A/G+G/G 基因型为 6 个月 (95% CI 为 5.081-6.919),两者比较差异有显著性( $\chi^2 = 44.640,P<0.01$ ) (见表 4、图 3) ;XPG46C/C 基因型中位 TTP 为 10 个月 (95%CI 为 8.879- 11.121),CT+TT 基因型为 6 个月 (95% CI 为 4.812-7.188),两者有统计学差异( $\chi^2= 32.236,P<0.01$ ) (见表 4、图 4) 。联合 XPA 及 XPG 基因分析,AA 及 CC 型中位 TTP 最

长,达到 11 个月,而 AG/GG 及 CT/TT 基因型最短,仅有 4 个月,各组间差异有显著统计学意义 ( $\chi^2 = 59.295,P<0.01$ ) (见表 5、图 5) 。Cox 比例风险模型用于分析性别、年龄、体力状态、分期、化疗方案、病理类型、是否吸烟等多种可能的影响因素与 TTP 的关系,结果显示,校正这些因素后仅 XPA 基因型(RR=5.890,95%CI 为 3.167~10.954 , $P<0.01$ ) 及 XPG 基因型(RR=3.512,95%CI 为 2.112~5.840, $P<0.01$ )与 TTP 呈显著相关性,提示该两个基因位点 SNP 可以作为以铂类为基础治疗晚期非小细胞肺癌病人 TTP 的预测指标。

表 4 XPA、XPG 基因型与 NSCLC 的 TTP 关系

Table 4 Polymorphisms of XPA and XPG and TTP

| genotype | Median TTP (M) | Logrank test |       | COX                  |       |
|----------|----------------|--------------|-------|----------------------|-------|
|          |                | $\chi^2$     | P     | RR(95%CI)            | P     |
| XPA A23G |                |              |       |                      |       |
| AA       | 11             | 44.640       | 0.000 | 5.890 (3.167-10.954) | 0.000 |
| AG+GG    | 6              |              |       |                      |       |
| XPG C46T |                |              |       |                      |       |
| CC       | 10             | 32.236       | 0.000 | 3.512 (2.112-5.840)  | 0.000 |
| CT+TT    | 6              |              |       |                      |       |

表 5 XPA、XPG 联合基因型与 NSCLC 的 TTP 关系

Table 5 Combined colymorphisms of XPA and XPG and TTP

| genotype        | Median TTP (M) | Logrank test |       | COX                 |       |
|-----------------|----------------|--------------|-------|---------------------|-------|
|                 |                | $\chi^2$     | P     | RR(95%CI)           | P     |
| AG/GG and CT/TT | 4              | 59.295       | 0.000 |                     |       |
| AA and CC       | 11             |              |       | 0.103 (0.050-0.212) | 0.000 |
| AA and CT/TT    | 7              |              |       | 0.392 (0.180-0.854) | 0.018 |
| AG/GG and CC    | 6              |              |       | 0.577 (0.305-1.083) | 0.089 |

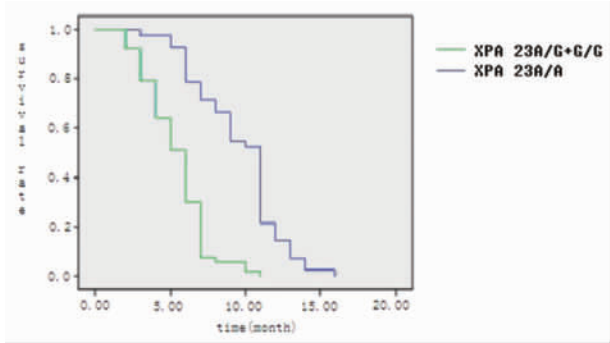


图 3 XPA 各基因型与 TTP 的关系  
Fig.3 XPA genotypes and TTP

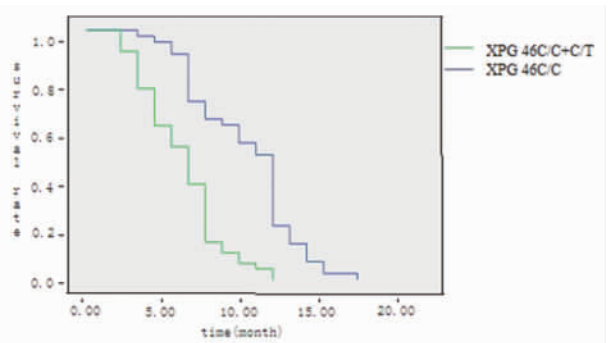


图 4 XPG 各基因型与 TTP 的关系  
Fig.4 XPG genotypes and TTP



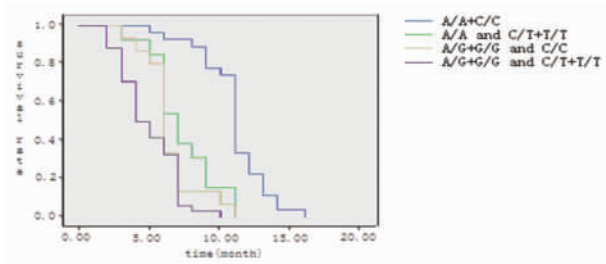


图5 XPA 及 XPG 联合基因型与 TTP 的关系

Fig.5 XPA and XPG genotypes and TTP

### 3 讨论

目前化疗仍是晚期非小细胞肺癌最重要的治疗手段,常用一线标准方案为铂类药物为基础的联合方案,如紫杉类+铂类、长春瑞滨+铂类、吉西他滨+铂类、培美曲赛+铂类等,这些方案的化疗效果相似<sup>[15]</sup>。研究表明,铂类药物进入肿瘤细胞后与 DNA 结合,形成铂-DNA 加合物,导致 DNA 的链间或链内交链,引起 DNA 复制障碍,从而抑制肿瘤细胞分裂<sup>[16]</sup>。但是在实际工作中,许多患者对化疗无效。现有研究中已发现多种基因多态性可用来预测肺癌化疗敏感性,如 ERCC1、XRCC1 及 MDR1 等。Chen 等<sup>[17]</sup>在研究 MDR1 2677T/A 单核苷酸多态性与晚期非小细胞肺癌铂类药物化疗疗效的关系中发现至少携带 1 个 T 等位基因的患者其耐药性及胃肠道毒性显著高于不携带 T 基因患者,而在 MDR1 多种基因多态性联合分析中,携带有 MDR1 E1/-129T-2677T-3435C 的患者化疗有效率显著高于其它联合类型。Kalikaki A 等<sup>[18]</sup>研究发现携带 1 或 2 个 ERCC1 118 C 等位基因的患者其化疗敏感性要高于未携带患者 ( $P=0.03$ ) 而 ERCC1 8092 C/C 基因型患者中位总生存时间 (9.8 月) 与 C/A 或 A/A 基因型患者中位总生存时间 (14.1 月) 之间也有统计学差异 ( $P=0.009$ ),证明 ERCC1 基因多态性与肺癌化疗疗效之间有着密切联系。

本研究所选取的两个基因均为重要的 DNA 修复基因, XPG 定位于人类染色体 13q33,大小为 30 kb,包含 15 个外显子和 14 个内含子,编码含 1186 个氨基酸的蛋白质。它属于 Fen-1 家族的结构特异性核酸酶,其功能是从 3',端切除损伤 DNA,还可以促进氧化 DNA 损害的碱基切除修复,同时在 XPF/ERCC1 的 5'端切除中起非酶性作用,目前国外有关 XPG 与肺癌化疗疗效的研究尚未开展,国内 Sun X 等<sup>[19]</sup>研究显示:82 例晚期 NSCLC 患者中,XPG46C/C 基因型患者其化疗有效率显著高于 C/T+T/T 基因型 ( $P=0.047$ ),初步证明 XPG C46T 基因位点单核苷酸多态性与肺癌铂类化疗疗效的关系。XPA 是一种进化保守的 DNA 修复酶,其主要作用是识别损伤的 DNA,在核苷酸切除修复通路中,它与 XPC; 转录因子 IIIH 及 ERCC12XPF 复合体以及 DNA 聚合酶一起共同作用,完成损伤 DNA 的修复。孙新臣等<sup>[20]</sup>研究发现利用双色荧光探针杂交的方法对 XPA 进行分型,比较不同基因型的化疗疗效,结果示:携带 G/G 基因型患者的化疗失败风险是携带至少 1 个 A 等位基因(A/G 和 A/A 基因型)个体的 3.57 倍,但 G 等位基因携带者的疗效与 A 等位基因携带者的相似,差异无统计学意义(30.9% vs 41.7%, $P=0.2045$ )。

本研究表明,DNA 修复基因 XPA 及 XPG 单核苷酸多态性与晚期非小细胞肺癌患者化疗敏感性及 TTP 相关。XPA A23G 及 XPG C46T 单核苷酸多态性有可能单独或联合作为检测指标用来预测铂类药物的化疗疗效及患者的 TTP,从而指导该类药物对于晚期非小细胞肺癌的个体化应用,以提高该类患者的化疗疗效及生存期。试验过程中采用 DNA 测序技术检测患者的基因型具有方法简便,快速,结果准确的优点。另外本试验采用患者的外周血标本,不需要收集癌组织,可以克服未手术治疗的患者,特别是晚期癌症患者不易取得癌组织的困难,因此操作简便,临床应用价值较高。目前有关 XPA 及 XPG 单核苷酸多态性与晚期非小细胞肺癌化疗效果的研究正处于起始阶段,国外的研究尚有争论,国内罕有相关研究。对于指导其它相似的研究有一定的意义。本试验由于时间有限,样本量较小,仅有 89 例,且研究结果都是基于山东地区人群的汇总结果,研究的适用性有一定局限性。相信在不久的将来,随着相关研究的不断进展,研究样本量的不断扩大,更多前瞻性研究的出现,医师可以根据不同患者的遗传背景来选择最佳的个体化治疗方案,从而最大限度地提高肿瘤患者的治疗效果。

### 参考文献(References)

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Estimating the world cancer burden: globocan 2000 [J]. Int J Cancer, 2001,94:153-156
- [2] Navada S, Lai P, Schwartz A G, et al. Temporal trends in small cell lung cancer: analysis of the national Surveillance Epidemiology and EndResults (SEER) database [J]. J Clin Oncol, 2006,24 (18S (Suppl): S384
- [3] 孙燕.肺癌.见:周际昌.主编.实用肿瘤内科学 [M].第 2 版.北京:人民卫生出版社,2003.537-555
- [4] Sun Yan, Lung Cancer, Zhou Ji-chang in chief. Practical Oncology [M]. Second edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003.537-555 (In Chinese)
- [5] Baliko Z, Sarosi V. The role of neoadjuvant therapy in the treatment of locally advanced, stage III non-small-cell lung cancer [J]. Magy Onkol, 2005,49(2):161-168
- [6] Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and III b non-small cell lung cancer. A meta-analysis [J]. Cancer, 1995,76:593-601
- [7] Scagliotti G. Optimizing chemotherapy for patients with advanced non small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2007(2 Suppl 2):S86-91
- [8] Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, et al. Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel [J]. J Clin Oncol, 2005,23 (33):8389-8395
- [9] International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature, 2004,431(7011): 931-945
- [10] Barbara A, Weir, Woo Michele S, et al. Characterizing the cancer genome in lung adenocarcinoma [J]. Nature, 2007,450(7171): 893-898
- [11] Rosell R, Lorus R V, Taron M, et al. DNA repair and cisplatin resistance in non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2002, (38): 217-227

(下转第 1740 页)

- [7] Clement G, Jablons D M, Benhattar J. Targeting the Wnt signaling pathway to treat Barrett's esophagus [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2007,11(3):375
- [8] Chen J Z, Huang X F.  $\beta$  -catenin Pathway in Ulcerative Colitis Associated Colorectal Cancer and Therapeutic Implication [J]. *Gastrointestinal Cancer*, 2009,40(1-2):64
- [9] Zambrano P, Segura-Pacheco B, Perez-Cardenas E, et al. A phase I study of hydralazine to demethylate and reactivate the expression of tumor suppressor genes[J]. *BMC Cancer*, 2005,5:44-55
- [10] Tetsu O, Mc Cormick F. Beta-catenin regulates expression of cyclinD1 in colon carcinoma cells[J]. *Nature*, 1999,398(6726):422-426
- [11] Maatta M, Soini Y, Liakka A, Auto-Harmanen H. Differential expression of matrix metalloproteinaseMMP-2, MMP-9, and membrane type 1-MMP inhepatocellular and pancreatic adenocarcinoma: implications for tumor progression and clinical prognosis [J].*Clin Cancer Res*, 2000,6:2726-2734
- [12] Brabletz T, Jung A, Dag S, et al. Beta-catenin regulates the expression of the matrixmetalloproteinase-7 in human colorectal cancer [J]. *AmJ Pathol*, 1999,155:1033-1038
- [13] Le Marchand I, Seifried A, Lum-Jones A, et al. Association of the cyclinD1,A870G polymorphism with advanced colorectal cancer [J]. *JAMA*, 2000,290(21):2843-2848
- [14] Behrens J. Cadherins and catenins: role in signal transduction and tumor progression[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 1999,18(1):15-30
- [15] Donnellan R, Chetty R. CyclinD1 and human neoplasia [J]. *Mol Pathol*, 1998,51(1):1-7

---

**(上接第 1722 页)**

- [11] Park JY, Park SH, Choi JE, et al. Polymorphisms of the DNA repair gene xeroderma pigmentosum group A and risk of primary lung cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002,11 (10 Pt 1): 993-997
- [12] Sun X, Li F, Sun N, et al. Polymorphisms in XRCC1 and XPG and response to platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients [J]. *Lung Cancer*, 2009,65(2):230-236
- [13] Gowda S, Kumaran M, Suma BS, et al. Single nucleotide polymorphism analysis of the nucleotide excision repair genes XPC,XPA,and XPG in the Indian population [J]. *Hum Biol*, 2007,79(5):545-562
- [14] Carles J, Monzo M, Amat M, et al. Single-nucleotide polymorphisms in base excision repair,nucleotide excision repair,and double strand break genes as markers for response to radiotherapy in patients with Stage I to II head-and-neck cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006,66 (4):1022-1030
- [15] 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*, 2002,346:92-98
- [16] Sekido Y, Fong KM, Minna JD. Progress in understanding the molecular pathogenesis of human lung cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1378(1):F21-59
- [17] Chen S, Huo X, Lin Y, Ban H, et al. Association of MDR1 and ERCC1 polymorphisms with response and toxicity to cisplatin-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer patients.*Int J Hyg Environ Health*, 2010,213(2):140-145
- [18] Kalikaki A, Kanaki M, Vassalou H, et al. DNA repair gene polymorphisms predict favorable clinical outcome in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2009,10(2):118-123
- [19] Sun X, Li F, Shukui Q, et al. Polymorphisms in XRCC1 and XPG and response to platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients [J]. *Lung Cancer*, 2009,65(2):230-236
- [20] Sun Xin-chen, Sun Ning, Cheng Hong-yan, et al. XPA A23G polymorphism and clinical response to platin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Journal ofMedical Postgraduates*, 2007,20(12):1271-1273