

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¹ 梁 军^{1△} 吕红英¹ 姚如永² 周 非¹ 韩 越¹

(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 / 药物治疗法

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-feng¹, LIANG Jun^{1△}, LV Hong-ying¹, YAO Ru-yong², ZHOU Fei¹, HAN Yue¹

(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^[1,2]。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 B 期或 C 期,无法手术切除^[3],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^[4-7],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^[8]。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^[9]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^[10]。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		
	B	22	24.7
Chemotherapy methods		67	75.3
	Plantinum+Docetaxel	54	60.7
	Plantinum+Gemcitabine	30	33.7
ECOGperformance status	Plantinum +Others	5	5.6
	≤ 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^[11-14]设定:XPA_F CAGGCGCTCT-CACTCAGAA XPA_R GCTTGACGAGCCAGTCT XPG_F CCCATGAGAGCTAAATGTTTTTC XPG_R CGACACTTAC-

CAAAGTCTGTTTCT。PCR 扩增体系 15 ml 中含 0.8 ul 基因组 DNA ,10× Buffer (Mg²⁺)1.5 ul,0.3 ul 的各引物 ,0.4 ul 各单核苷酸 ,0.4 ul Taq 酶。PCR 扩增条件 :94 ℃ 预变性 2 min ,94 ℃

30s ,58-60 ℃ 45s ,72 ℃ 50 s ,35 个循环 ,72℃ 最后延伸 7 min。使用 MultiScreen PCR 96-Well Plate(Millipore)对 PCR 产物进行纯化。最后上测序仪进行测序 ,如图 1,2。

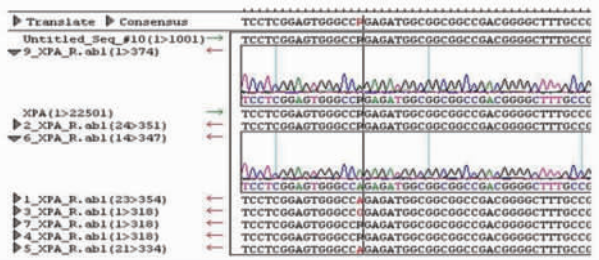


图 1 XPA A23G 位点测序图
Fig.1 Genotype sequencing of XPA A23G

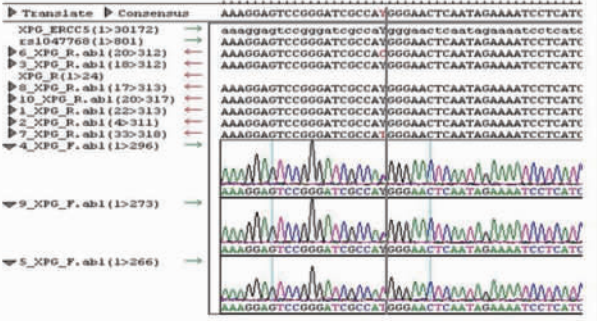


图 2 XPG C46T 位点测序图
Fig.2 Genotype sequencing of XPG C23T

1.3 疗效评价与生存评价

本试验的观察指标是 XPA 及 XPG 基因多态性和铂类药物化疗疗效及至疾病进展时间(TTP)的关系。化疗疗效根据 2000 年美国国立癌症研究所实体瘤客观疗效评定标准 RECIST 进行评价 ,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD) ,其中以 CR+PR 为有效。患者的中位 TTP 是从入组开始至影像学检查第一次出现客观进展的时间。

1.4 统计学处理

以 χ^2 检验或 Fisher,s 精确概率法(当出现期望值 < 5 时)检验不同 XPA、XPG 基因型之间的化疗疗效的差异。用 logistic 回归模型计算比值比(OR)及其 95 %可信限(95 %CI) ,表明不同基因型个体的化疗疗效(化疗有效性的预测)。用 Kaplan-Meier 法计算疾病进展时间 (TTP) ,Logrank 检验比较不同基因型的 TTP 差异 ,Cox 比例风险模型评估各可能的影响因素对实验结果的影响 ,并计算 RR 及 95 %CI。所有计算均由 SPSS17.0 中文版完成。

2 结果

2.1 基因型分布情况

XPA23 位点基因型为 A/A,A/G,G/G 型的分别有 40 例

(44.9 %),39 例 (43.8 %),10 例 (11.3 %) ;XPG46 位点基因型为 C/C,C/T,T/T 的分别有 42 例(47.2 %),34 例(38.2 %),13 例(14.6 %)。经验证 ,XPA 基因型(χ^2 趋向于 0 P 趋向于 1)及 XPG 基因型 ($\chi^2=0.989$ $P=0.610$) 均符合 Hardy Weinberg 遗传平衡定律 ,表明该组病例具有群体代表性。

2.2 XPA、XPG 多态性与化疗疗效的关系

89 名患者化疗后,31 例达到 PR、39 例 SD、19 例 PD ,总有效率为 34.8%。将 XPA 23A/G 及 G/G 型病例合并 ,携带 XPA23A/A、A/G+G/G 基因型的患者治疗有效率分别为 47.5 %、24.5 % ,二者间差异有统计学意义($\chi^2=5.137$ $P=0.023$)。将 XPG 46C/T 与 T/T 基因组合并 ,携带 XPG46 C/C、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($\chi^2=5.729$ $P=0.017$) ,见表 2。联合 XPA 及 XPG 基因型分析显示 A/A+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 % ,各组间有显著统计学差异($\chi^2=14.080$ $P=0.003$) ,见表 3。经 Logistic 回归分析 ,病人的性别、肿瘤类型、年龄、ECOG 评分、是否吸烟、化疗方案与化疗敏感性之间无相关性 ,校正后仅 XPA (OR=2.754 95% CI : 1.086-6.958 $P<0.05$) 及 XPG (OR=3.143 95% CI :1.212-8.154 , $P<0.05$)基因型与化疗疗效明显相关。

表 2 XPA、XPG 基因型与 NSCLC 化疗疗效的关系

Table 2 Polymorphisms of XPA and XPG and chemotherapy response

genotype	responders	non-responders	chi-square test		logistic regression analysis	
	(CR+PR)	(SD+PD)	x ²	P	OR(95%CI)	P value
XPA A23G						
AG+GG	12(24.5 %)	37(75.5 %)	5.137	0.023	2.754(1.086-6.985)	0.033
AA	19(47.5 %)	21(52.5 %)				
XPG C46T						
CT+TT	11(23.4 %)	36(76.6 %)	5.729	0.017	3.143(1.212-8.154)	0.019
CC	20(47.6 %)	22(52.4 %)				

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)	x 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($x^2=44.640,P<0.01$)(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($x^2=32.236,P<0.01$)(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($x^2=59.295,P<0.01$)(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	
		x 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	
		x 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(0.305-1.088)	0.089

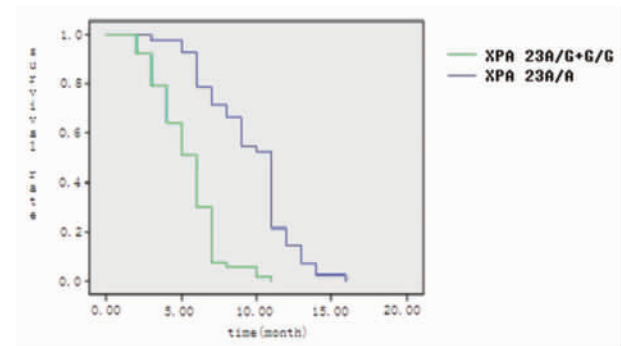


图 3 XPA 各基因型与 TTP 的关系
Fig.3 XPA genotypes and TTP

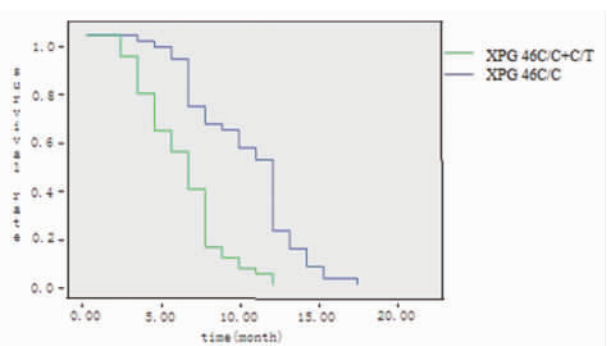


图 4 XPG 各基因型与 TTP 的关系
Fig.4 XPG genotypes and TTP

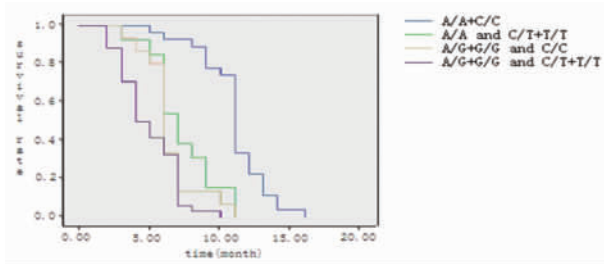


图5 XPA 及 XPG 联合基因型与 TTP 的关系

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两药联合方案,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^[15]。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^[16]。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^[17]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^[18]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^[19]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IIH,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^[20]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%, $P=0.2045$)。

本研究结果表明,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
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)
- [4] Baliko Z, Sarosi V. The role of neoadjuvant therapy in the treatment of locally advanced, stage non-small-cell lung cancer [J]. *Magy Onkol*, 2005,49(2):161-168
- [5] Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages a and b non-small cell lung cancer. A meta-analysis [J]. *Cancer*, 1995,76:593-601
- [6] Scagliotti G. Optimizing chemotherapy for patients with advanced non small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2007(2 Suppl 2):S86-91
- [7] Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, et al. Phase 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
- [8] International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, 2004,431(7011): 931-945
- [9] Barbara A, Weir, Woo Michele S, et al. Characterizing the cancer genome in lung adenocarcinoma [J]. *Nature*, 2007,450(7171): 893-898
- [10] 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. β -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-Harminen 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