

放疗专题

• 临床研究 •

ERCC1 的表达水平与鼻咽癌临床病理特征关系的 meta 分析

杨春李, 吴伟莉[△], 金凤, 张芒, 赵洪韬

550001 贵阳, 贵州医科大学(杨春李、吴伟莉、张芒、赵洪韬); 550004 贵阳, 贵州医科大学附属医院, 贵州省肿瘤医院 头颈部肿瘤科(金凤)

[摘要] 目的: 采用 meta 分析评估 ERCC1 表达水平与鼻咽癌患者临床病理特征的关系。方法: 采用计算机检索中国知网、万方数据库、pubmed、Web of science、Medline 数据库中 ERCC1 与鼻咽癌关系的相关中英文文献, 检索日期截止至 2017 年 9 月 30 日, 提取符合纳入标准的文献中的相关资料, 相对危险度(risk ratio, RR) 和危险比(hazard ratio, HR) 作为合并效应量, 采用 Stata 12.0 软件进行 meta 分析。结果: 共纳入 18 项研究, 包括 2 209 例鼻咽癌患者, 8 项研究为 ERCC1 表达水平阳/阴性二分类对比, 10 项研究为 ERCC1 表达水平高/低二分类比较; meta 分析结果显示: ERCC1 蛋白阳性的鼻咽癌患者比阴性患者的总生存率低(Positive vs Negative, HR = 2.618, 95% CI: 1.657 ~ 4.136, P = 0.000); ERCC1 相对高表达组鼻咽癌患者比低表达组的总生存率低(High vs Low, HR = 1.812, 95% CI: 1.276 ~ 2.573, P = 0.001); ERCC1 高表达鼻咽癌患者组的无病生存率比低表达患者组低(High vs Low, HR = 1.566, 95% CI: 1.395 ~ 1.758, P = 0.000); ERCC1 表达水平与鼻咽癌浸润、淋巴结转移、性别、年龄等其他临床病理特征的相关性差异无统计学意义。结论: ERCC1 阳性/高表达鼻咽癌患者的生存预后差, ERCC1 有望成为鼻咽癌患者个体化治疗的预后预测因子。

[关键词] 鼻咽癌; ERCC1; 临床病理特征; meta 分析

[中图分类号] R737.9 **[文献标志码]** A **doi:**10.3969/j.issn.1674-0904.2019.01.012

引文格式: Yang CL, Wu WL, Jin F, et al. Association between ERCC1 expression level and clinicopathological characteristics of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis[J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(1): 78-85. [杨春李, 吴伟莉, 金凤, 等. ERCC1 的表达水平与鼻咽癌临床病理特征关系的 meta 分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(1): 78-85.]

Association between ERCC1 Expression Level and Clinicopathological Characteristics of Nasopharyngeal Carcinoma: A Meta-analysis

Yang Chunli, Wu Weili, Jin Feng, Zhang Mang, Zhao Hongtao

Guizhou Medical University, Guiyang 550001, Guizhou, China (Yang Chunli, Wu Weili, Zhang Mang, Zhao Hongtao); Department of Head and Neck Oncology, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China (Jin Feng)

Corresponding author: Wu Weili, E-mail: wwlmy@163.com

This study was supported by the Basic Research Project of Science and Technology in Guizhou Province (NO. 2017-1148)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the relationship between expression level of ERCC1 and clinicopathological characteristics of patients with nasopharyngeal cancer (NPC). **Method:** Chinese or English articles relevant to NPC and ERCC1 were

retrieved from CNKI, Wanfang Data, Pubmed, Web of science, Medline Database by the end of September 2017. Relevant data were extracted from eligible studies based on inclusion criteria. RR(risk ratio) and HR (hazard ratio) were considered as pooled effect size. This meta-analysis was performed by using Stata 12.0. **Results:** A total of 18 studies in-

[收稿日期] 2018-11-14 **[修回日期]** 2018-12-10

[基金项目] *贵州省科技基础研究计划项目(编号:黔科合基础 2017-1148)

[通讯作者] [△]吴伟莉, E-mail: wwlmy@163.com

volving 2209 patients with NPC were selected. Among those, dichotomous expression based on ERCC1⁺ or ERCC1⁻ was discussed in 8 studies, while high or low level of ERCC1 was discussed in 10 studies. The results of meta-analysis indicated that ERCC1⁺ patients were associated with poorer OS ($HR = 2.618, 95\% CI: 1.657 \sim 4.136, P = 0.000$) compared with ERCC1⁻ patients, and patients in high ERCC1 level group was related to poorer OS ($HR = 1.812, 95\% CI: 1.276 \sim 2.573, P = 0.001$) and DFS ($HR = 1.566, 95\% CI: 1.395 \sim 1.758, P = 0.000$) compared with those in low ERCC1 level group. In addition, no statistically significant difference was observed among patients with different ERCC1 levels in clinicopathological characteristics such as tumor invasion, lymph node metastasis, sex, and age etc. **Conclusion:** ERCC1⁺ NPC patients or NPC patients with high ERCC1 level would have a poor prognosis. ERCC1 is projected to become a predictive and prognostic factor for the individualized treatment of NPC.

[Key words] Nasopharyngeal cancer; ERCC1; Clinicopathological characteristics; Meta-analysis

2012 年全球有 86 700 例新发鼻咽癌患者, 50 800 例患者死于鼻咽癌, 鼻咽癌在东南亚地区的发病率最高, 特别是中国的广东、香港等南方地区^[1]。早期鼻咽癌患者首选根治性放疗, 同步放化疗是中晚期鼻咽癌患者标准的治疗方式^[2-3], 尽管鼻咽癌放疗敏感性高, 但是晚期患者的局部复发、转移仍是常见的治疗失败原因^[4], 因此寻找预测鼻咽癌患者在放化疗中的疗效及生存预后的标记物非常重要。

核苷酸切除修复交叉互补基因 1 (excision repair cross-complementing 1, ERCC1) 编码的蛋白是 DNA 修复的主要蛋白, 其主要功能是对损伤 DNA 进行切除修复, 保持 DNA 结构的完整性^[5]。ERCC1 维护着机体正常的发育, 保持基因组的稳定性, 与肿瘤的发生发展及耐药密切相关, 研究已表明 ERCC1 的异常表达与鼻咽癌的局部浸润、复发、转移及临床结局等临床病理特征有关系^[6-11], 但结论存在争议。临床病理特征是确定患者治疗方案、预测疗效、评估生存预后的重要基础, 为明确 ERCC1 表达量对鼻咽癌患者疗效及临床结局的预测效果, 本研究组系统分析了 ERCC1 表达水平与鼻咽癌患者临床病理特征的关系。

1 方法

1.1 文献筛选

检索中国知网、万方数据库、PubMed、Web of science、Medline 数据库中涉及鼻咽癌和 ERCC1 的相关中英文文献, 截止至 2017 年 9 月 30 日; 关键词包括“鼻咽癌”“核苷酸切除修复交叉互补基因-1”“病理特征”“pathological characteristics”“nasopharyngeal carcinoma”“nasopharyngeal cancer”“pharyngeal cancer”“excision repair cross-complementation group 1”“ERCC1”。采用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 评估文献质量。纳入标准: (1) 已发表的中英文全文; (2) 临床研究; (3)

病理明确诊断为鼻咽癌; (4) ERCC1 与鼻咽癌临床病理特征的研究。排除标准: (1) 细胞或动物实验研究; (2) 读者来信、综述; (3) 缺乏或不能有效提取关键数据的研究。

1.2 数据提取

提取数据如下: 第一作者姓名, 期刊发表年份, 国家, 地区, 种族, 肿瘤分期, 检测 ERCC1 表达的方法, 样本量, ERCC1 高低表达患者数, ERCC1 阳性、阴性表达患者数, 不同年龄、性别、病理分型、TNM 分期中 ERCC1 高低表达患者数及阴阳性表达患者数, 无病生存期 (disease-free survival, DFS)、无进展生存期 (progression-free survival, PFS)、总生存期 (overall survival, OS) 不同临床结局的风险比 (hazard ratio, HR) 及其 95% 可信区间, 单变量或多变量 COX 回归模型, 未提供 HR 及 95% 可信区间具体数据的文献, 可通过 engage digitizer 4.1 软件提取 Kaplan-Meier 曲线数据。

1.3 统计分析

采用 Stata 12.0 软件分析所有提取数据, 合并相对危险度 (relative risk, RR)、HR 及其 95% 可信区间, $P < 0.05$ 表示两组间比较有统计学意义; 计算 I^2 检验研究间异质性, $I^2 < 50\%$ 表明研究间无明显异质性, 采用固定效应模型分析; $I^2 \geq 50\%$ 说明研究间异质性显著, 采用随机效应模型分析数据。

2 结果

2.1 检索结果

文献筛选流程如图 1, 最终纳入 18 项研究^[6-23], 包含 2 209 例鼻咽癌患者; 其中 8 项研究对比了 ERCC1 阳性、阴性表达与鼻咽癌患者临床病理特征的关系, 另外 10 项研究将 ERCC1 分成高低表达两类比较其与鼻咽癌患者临床病理特征的关系; 纳入文献基本特征详见表 1, 纳入的研究主要集中在 2009 年至 2017 年, 一项研究 2005 年发表, Chen Shaojun

等作者采用 qRT-PCR 方法检测 ERCC1 表达,余研究全采用 IHC 检测 ERCC1 水平,绝大多数研究(14

篇文献)中鼻咽癌患者的治疗方式以顺铂为基础的联合放化疗。

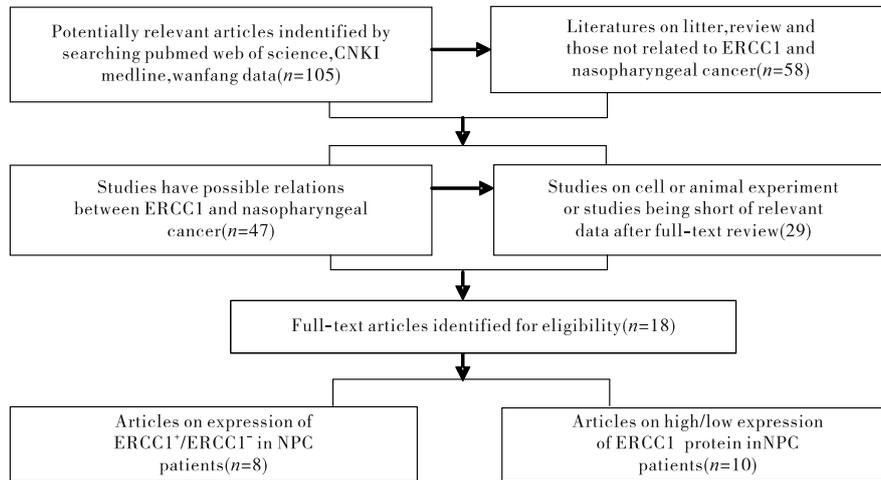


图 1 文献筛选流程图

Figure 1. Diagram about Process of Articles Identified

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1. Basic Information of Eligible Studies

Author	Year	Country	No. of cases (P/N or H/L)	Detection method	Treatment method
Positive vs negative					
Tan HG ^[6]	2005	China	103 (47/56)	IHC	RT
Cao Y ^[8]	2009	China	82 (52/30)	IHC	combination of RT with 5 - Fu + DDP
Cao Y ^[9]	2016	China	102 (63/39)	IHC	Induction CT(5 - Fu + DDP) followed by cisplatin-based CCRT
Krikelis D ^[7]	2013	Greece	105 (78/27)	IHC	Induction CT(PTX + ADM + DDP) followed by cisplatin-based CCRT
Xu S ^[10]	2017	China	201 (136/65)	IHC	CCRT based on 5 - Fu + DDP
Liang R ^[11]	2015	China	76 (32/44)	IHC	cisplatin-based CCRT
Sun JM ^[12]	2011	Korea	77 (39/38)	IHC	cisplatin-based CCRT
Li G ^[13]	2012	China	50 (22/28)	IHC	RT
High vs low					
Jagdis A ^[14]	2012	Canada	138 (69/69)	IHC	59.9% RT, 40.1% Platinum-based CCRT
Shen C ^[15]	2016	China	85 (41/44)	IHC	Induction CT(DDP) followed by RT
Lee HW ^[16]	2010	Korea	41 (21/20)	IHC	Induction CT(5 - Fu + DDP) followed by cisplatin-based CCRT
Huang PY ^[16]	2012	China	101 (50/51)	IHC	Induction CT(5 - Fu + DDP) followed by RT
Chan SH ^[18]	2011	China	258 (76/182)	IHC	45.7% RT, 54.3% CCRT based on 5 - Fu + DDP
Lu Y ^[19]	2017	China	334 (118/216)	IHC	3.6% RT, remaining platinum-based CRT
Chen SJ ^[20]	2016	China	78 (48/30)	qRT-PCR	cisplatin-based CCRT
Li HW ^[20]	2014	China	107 (52/55)	IHC	unknown
Zhang XZ ^[22]	2014	China	66 (34/32)	IHC	CCRT
Zhou J ^[23]	2013	China	205 (110/95)	IHC	cisplatin-based CCRT

P/N: ERCC1⁺/ERCC1⁻; H/L: high/low expression level of ERCC1; IHC: immunohistochemistry; RT: radiotherapy; CT: chemotherapy; PTX: paclitaxel; ADM: doxorubicin; 5-Fu: 5-fluorouracil; DDP: cisplatin; CCRT: concurrent radiochemotherapy

2.2 ERCC1 阳性率与鼻咽癌临床病理特征的关系

共纳入 8 个研究,涉及 796 例鼻咽癌患者,ERCC1 蛋白阳性表达率为 58.92% (469/796),ERCC1 阳性表达率与鼻咽癌的直接浸润[(T₁ + T₂) vs (T₃ + T₄)]、淋巴结转移[(N₀ + N₁) vs (N₂ + N₃)]、性别(Male vs Female)、TNM 分期(III vs IV)、年龄(≥

60 vs <60)、治疗缓解率(CR, PR, ER)的关系差异无统计学意义;ERCC1 蛋白阳性的鼻咽癌患者比阴性患者的总生存率低(Positive vs Negative, HR = 2.618, 95% CI: 1.657 ~ 4.136, P = 0.000),4 个研究间未发现异质性(P = 0.753, I² = 0.0%),采用固定效应模型合并数据;2 个研究合并的结果提示 ER-

CC1 蛋白在角化型鼻咽癌中的阳性表达率比非角化型鼻咽癌中的低 (keratinizing vs non-keratinizing, $RR = 0.616, 95\% CI: 0.363 \sim 1.046$), 但是差异无统计学意义 ($P = 0.073$), meta 分析合并结果详见表 2; 基于现有研究分析, 结果表明 ERCC1 蛋白阳性率与

鼻咽癌的局部浸润、淋巴结转移、性别、TNM 分期、年龄、治疗缓解率关系不明确, 而 ERCC1 蛋白阳性鼻咽癌患者的总生存率比阴性患者差; 提示 ERCC1 蛋白表达程度可能与鼻咽癌患者病理分化程度有关。

表 2 ERCC1 表达与鼻咽癌患者临床病理特征关系的 meta 分析结果

Table 2. Meta-analysis Results about ERCC1 Expression and Clinicopathological Characteristics of Patients with Nasopharyngeal Cancer

Comparison	Study (n)	Case (n)	Forest plot			model	Heterogeneity		Egger's P
			RR	95% CI	P		P	I ² (%)	
Positive/negative									
T ₁ + T ₂ vs T ₃ + T ₄	7	691	1.054	0.802 ~ 1.384	0.707	Random	0.011	63.9	0.590
N ₀ + N ₁ vs N ₂ + N ₃	7	691	1.102	0.838 ~ 1.449	0.487	Random	0.011	63.6	0.273
Male vs Female	5	512	1.082	0.929 ~ 1.261	0.310	Fixed	0.849	0.0	0.425
III vs IV	3	167	1.115	0.768 ~ 1.620	0.567	Fixed	0.681	0.0	0.974
≥60 vs <60 (y)	3	380	0.987	0.665 ~ 1.466	0.950	Random	0.020	74.4	0.815
OS	4	433	2.618 ^a	1.657 ~ 4.136	0.000	Fixed	0.753	0.0	0.021
Keratinizing vs non-keratinizing	2	278	0.616	0.363 ~ 1.046	0.073	Fixed	0.523	0.0	-
CR	2	455	0.939	0.744 ~ 1.184	0.592	Fixed	0.177	45.0	-
PR	2	350	0.942	0.606 ~ 1.465	0.792	Fixed	0.216	34.8	-
ER	2	552	0.937	0.771 ~ 1.138	0.512	Fixed	0.193	41	-
High/low									
T ₁ + T ₂ vs T ₃ + T ₄	7	1209	0.900	0.723 ~ 1.119	0.342	Random	0.059	50.5	0.660
N ₀ + N ₁ vs N ₂ + N ₃	7	1209	1.053	0.918 ~ 1.208	0.459	Fixed	0.952	0.0	0.862
Male vs Female	9	1244	1.047	0.905 ~ 1.211	0.535	Fixed	0.796	0.0	0.287
III vs IV	9	1378	1.021	0.853 ~ 1.222	0.823	Random	0.017	56.9	0.340
OS	7	885	1.812 ^a	1.276 ~ 2.573	0.001	Random	0.035	55.7	0.509
DFS	4	760	1.566 ^a	1.395 ~ 1.758	0.000	Fixed	0.169	40.4	0.911
Keratinizing vs non-keratinizing	2	312	1.013	0.612 ~ 1.674	0.961	Fixed	0.525	0.0	-
5year OS	4	756	0.957	0.796 ~ 1.151	0.641	Fixed	0.964	0.0	0.327

OS: overall survival; DFS: disease free survival; ^a: the value of HR considered as pooled effect size; CR: complete remission; PR: partial remission; ER: effective rate

2.3 ERCC1 高低表达与鼻咽癌临床病理特征的关系

共纳入 10 个研究, 包括 1 413 例鼻咽癌患者, ERCC1 基因高表达率为 44.09% (623/1 413), ERCC1 基因表达水平高低与鼻咽癌的直接浸润 [(T₁ + T₂) vs (T₃ + T₄)], 淋巴结转移 [(N₀ + N₁) vs (N₂ + N₃)], 性别 (male vs female)、TNM 分期 (III vs IV)、病理分型 (keratinizing vs non-keratinizing)、5 年 OS 的关系无统计学意义; 包含 885 例鼻咽癌的 7 个研究比较了 ERCC1 高低表达与鼻咽癌患者 OS 的关系, 合并结果显示 ERCC1 相对高表达组鼻咽癌患者比低表达组低 (High vs Low, $HR = 1.812, 95\% CI: 1.276 \sim 2.573, P = 0.001$), 各研究间异质性较大 ($P = 0.035, I^2 = 55.7\%$), 采用随机效应模型分析数据; 涉及 760 例患者的 4 个研究分析了 ERCC1 表达水平高低与鼻咽癌患者 DFS 的关系, 分析结果显示

ERCC1 高表达鼻咽癌患者组的 DFS 比低表达患者组低 (High vs Low, $HR = 1.566, 95\% CI: 1.395 \sim 1.758, P = 0.000$), 合并的研究间异质性较小 ($P = 0.169, I^2 = 40.4\%$), 采用固定效应模型合并数据, 结果详见表 2。结果表明 ERCC1 的异常表达没有改变鼻咽癌局部浸润、淋巴结转移的风险, 与晚期鼻咽癌的 TNM 分期、病理分化程度、5 年 OS 无确切关系; ERCC1 高表达的鼻咽癌患者 OS、DFS 比低表达患者差, 提示 ERCC1 高表达是鼻咽癌患者的不良预后因子。见图 2。

2.4 发表偏倚

Begg's 检验未见明显发表偏倚, 表 2 统计 Egger's 检验结果 P 值无统计学意义, 未发现发表偏倚, 研究数量较少发表偏倚检验效能降低, 无实际意义, 表 2 中无检验结果。

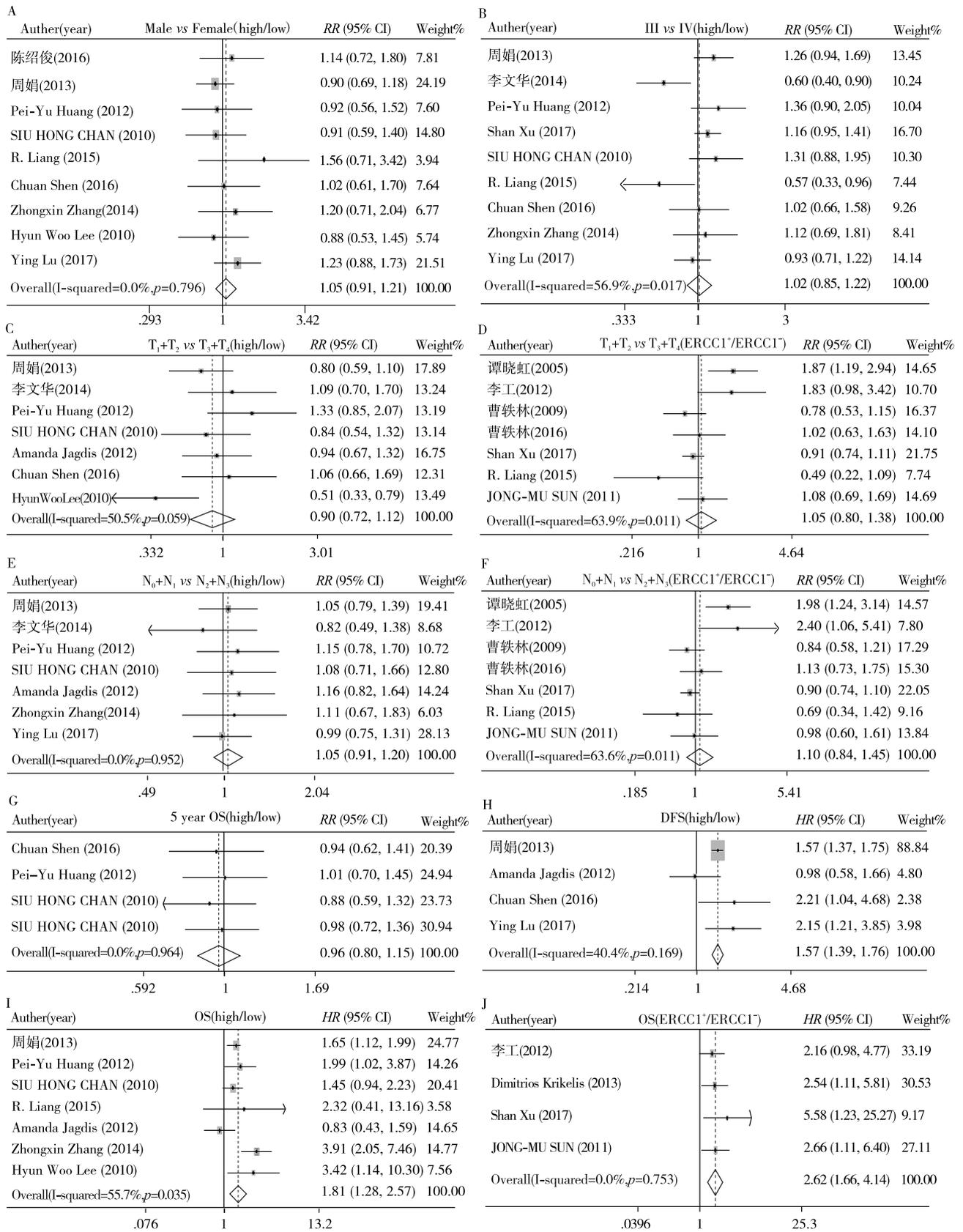


图 2 ERCC1 表达与鼻咽癌临床病理特征关系的森林图

Figure 2. Forest Plot for the Association between ERCC1 Expression and Clinicopathological Characteristics of Nasopharyngeal Carcinoma

Graph A - C, E, G - I = high vs low expression; others = ERCC1⁺ vs ERCC1⁻.

3 讨论

由于鼻咽癌解剖位置的特殊性及其对放射治疗的高度敏感性,鼻咽癌主要以放射治疗为主,早期患者行单纯根治性放疗具有很高的治愈率;对于局部晚期鼻咽癌患者,III 期临床研究表明,单纯放疗组的 5 年生存率为 60.2%,奥沙利铂为基础的同步放化疗组患者的 5 年生存率仅增加 13% (73.2%)^[4];同步放化疗在提高生存获益的同时也增加了并发症的发生率,并且对于鼻咽癌患者而言,特别是中晚期鼻咽癌具有较高的远处转移率;因此,有效的肿瘤标记物预测中晚期鼻咽癌治疗疗效、预后对于优化治疗方案及筛选获益人群非常重要。已有 meta 分析表明 ERCC1 的表达水平与头颈部肿瘤患者的临床结局有关,是头颈部肿瘤患者预后预测标记物^[24],没有单独分析 ERCC1 与鼻咽癌患者临床病理特征的关系。本研究组纳入包含 2 209 例鼻咽癌患者的 18 项研究综合分析,发现 ERCC1 阳性表达的鼻咽癌患者比阴性患者的总生存预后差,ERCC1 阳性患者死亡风险是阴性患者的 2.168 倍 (P/N , $HR = 2.618$, $95\% CI: 1.657 \sim 4.136$);同样发现,ERCC1 高表达组鼻咽癌患者的总生存预后比低表达组患者差,死亡风险是低表达组患者的 1.812 倍 (H/L , $HR = 1.812$, $95\% CI: 1.276 \sim 2.573$);对于 DFS, ERCC1 高表达鼻咽癌患者的预后比低表达组患者差,其复发或死亡风险是低表达组的 1.566 倍 (H/L , $HR = 1.566$, $95\% CI: 1.395 \sim 1.758$);ERCC1 表达水平与鼻咽癌患者其他临床病理特征的关系尚无统计学差别,基于现有研究分析尚未发现 ERCC1 异常表达改变鼻咽癌浸润、淋巴结转移风险。

核酸损伤切除修复 (NER) 是最重要的修复途径,ERCC1 是 NER 中重要的修复基因,ERCC1 是高度保守的 DNA 单链核酸内切酶,ERCC1 编码的蛋白与 XPF 形成异源二聚体,在 DNA 损伤位点,识别并切除 5' 端损伤侧单链,限制和调节 DNA 合成^[25]。铂类为基础的放化疗综合治疗是局部晚期鼻咽癌患者的主要治疗方式;铂类分子进入细胞中迅速分解,以水合阳离子与 DNA 的链内或链间交联形成 DNA 加合物,NER 会清除这些加合物,ERCC1 蛋白是核酸损伤切除修复过程的限速酶,ERCC1 相对高表达会加速铂-DNA 加合物的清除过程及增加清除能力,导致铂类为基础的化疗方案的耐药;研究表明改变 ERCC1 表达会改变肿瘤细胞对放化疗的敏感性,肿瘤细胞凋亡是肿瘤细胞放化疗耐药的重

要影响因素,ERCC1 通过抑制凋亡水平降低食管癌对放化疗的敏感性^[26],敲低 ERCC1 的胶质瘤细胞经电离辐射后存活率明显低于对照组,Liccardi 等发现,ERCC1 敲低组胶质瘤细胞 DNA 链断裂程度明显增加,活化 caspase-3 也高于对照组^[27]。在低氧条件下,肿瘤细胞对放射治疗的敏感性低^[28],David Murray 等认为放疗导致的 DNA 链损伤修复主要通过依赖 ERCC1/ERCC4 (XPF) 的 DNA 交链修复途径实现,而不是核酸切除修复途径,ERCC1 的缺失会改善低氧环境下肿瘤细胞对放疗的不敏感性,UV20 和 UV41 细胞是 ERCC1/ERCC4 (XPF) 基因缺失型突变细胞株,在低氧状况下,这两株细胞对 γ 射线照射非常敏感,而且氧增强比降低^[29];在本研究中,我们也发现 ERCC1 阳性/高表达组患者比 ERCC1 阴性/低表达组患者临床预后差,ERCC1 高表达一方面可通过核酸切除修复途径降低肿瘤细胞对顺铂的敏感性,另一方面可通过放疗诱导的 DNA 交链途径使得肿瘤细胞对放疗敏感性差,肿瘤细胞代谢耗氧快,实体肿瘤内常处于缺氧状态,下调 ERCC1 在肿瘤细胞中的表达可增加放疗敏感性,降低氧增强比,同等疗效下可降低或者不增加放疗剂量,减轻患者放疗毒副作用;降低 ERCC1 在肿瘤细胞中表达的新的治疗方案有望改善患者临床预后;此外,ERCC1 相对高表达的患者并不能从铂类为基础的放化疗方案中获益,寻找新的放疗增敏剂非常必要。

本研究存在一些不足,除了生存预后外,其他临床病理特征的研究数量和样本量较少,与 ERCC1 表达水平的关系尚无统计学差别;表 2 中 5 年生存率在 ERCC1 高低表达组中差别无统计学意义,但是时点生存率的统计分析结果更容易受混杂因素的影响,涉及风险比 HR 的总生存预后能更好地反映整体随访时间过程的生存状态;纳入研究地域、种族、治疗方案、药物剂量等的差异造成了本研究的异质性,ERCC1 阳/阴性、高/低表达没有统一的分界标准,ERCC1 对于鼻咽癌患者生存预后结局预测临床应用之前,还有较长的距离,需要行头对头的大样本多中心研究完善上述不足。

总之,ERCC1 表达水平在一定程度上可以预测鼻咽癌患者的临床预后,是鼻咽癌患者放化疗的预后因子;基于研究中的局限,需深入行统一检测方法、统一分界标注的大样本高质量临床研究。

作者声明:本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

利益冲突: 本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

同行评议: 经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

[参考文献]

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2) : 87-108.
- [2] Liu YC, Wang WY, Twu CW, et al. Comparison long-term outcome of definitive radiotherapy plus different chemotherapy schedules in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Sci Rep, 2018, 8(1) : 470.
- [3] 刘丽,张石川. 铂类在鼻咽癌同步放化疗中的应用[J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30(2) : 136-142.
- [4] Wu X, Huang PY, Peng PJ, et al. Long-term follow-up of a phase III study comparing radiotherapy with or without weekly oxaliplatin for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Ann Oncol, 2013, 24(8) : 2131-2136.
- [5] Cihan YB, Ozturk A, Arslan A, et al. ERCC1 as a biological marker guiding management in malignant pleural mesothelioma [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(10) : 4117-4123.
- [6] 谭晓虹. DNA 修复基因 ERCC1, hMLH1 在鼻咽癌组织中的表达及其意义[D]. 广西医科大学, 2005.
- [7] Krikelis D, Bobos M, Karayannopoulou G, et al. Expression profiling of 21 biomolecules in locally advanced nasopharyngeal carcinomas of Caucasian patients[J]. BMC Clin Pathol, 2013, 13 : 1.
- [8] 曹铁林,邱小芬,刘陶文,等. ERCC1 在鼻咽癌组织中的表达及其与顺铂化疗敏感性的关系[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2009, 16(3) : 292-295.
- [9] 曹铁林,邱小芬,邓恋,等. ERCC1 在局部区域晚期鼻咽癌中的表达及临床意义[J]. 中国癌症防治杂志, 2016, 8(4) : 221-224.
- [10] Xu S, Yu Y, Rong J, et al. Expression of BRCA1 and ERCC1 as predictive clinical outcome after radiochemotherapy in patients with locoregionally moderate-advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Oncotarget, 2017, 8(19) : 31355-31367.
- [11] Liang R, Lin Y, Liu ZH, et al. Correlation between ERCC1 expression and concurrent chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2) : 5804-5811.
- [12] Sun JM, Ahn MJ, Park MJ, et al. Expression of excision repair cross-complementation group 1 as predictive marker for nasopharyngeal cancer treated with concurrent chemoradiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 80(3) : 655-660.
- [13] 李工,薛晓光,欧阳翼,等. ERCC1, hMLH1 表达对局部中晚期鼻咽癌调强放疗的影响[J]. 广东医学, 2012, 33(23) : 3549-3552.
- [14] Jagdis A, Phan T, Klimowicz AC, et al. Assessment of ERCC1 and XPF protein expression using quantitative immunohistochemistry in nasopharyngeal carcinoma patients undergoing curative intent treatment[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 85(5) : 1340-1345.
- [15] Shen C, Chen L, Fu J, et al. Expression of excision repair cross-complementation group 1 in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with cisplatin-based induction chemotherapy [J]. J Cancer Res Ther, 2016, 12(S) : 72-75.
- [16] Lee HW, Hwang YH, Han JH, et al. High expression of excision repair cross-complementation group 1 protein predicts poor outcome in patients with nasopharyngeal cancer [J]. Oral Oncol, 2010, 46(3) : 209-213.
- [17] Huang PY, Li Y, Mai H Q, et al. Expression of ERCC1 predicts clinical outcome in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with cisplatin-based induction chemotherapy[J]. Oral Oncol, 2012, 48(10) : 964-968.
- [18] Chan SH, Cheung FM, Ng WT, et al. Can the analysis of ERCC1 expression contribute to individualized therapy in nasopharyngeal carcinoma? [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(5) : 1414-1420.
- [19] Lu Y, Huang H, Kang M, et al. Combined Ki67 and ERCC1 for prognosis in non-keratinizing nasopharyngeal carcinoma underwent chemoradiotherapy[J]. Oncotarget, 2017, 8(51) : 88552-88562.
- [20] 陈绍俊,吴梦馨,韦晓谋,等. ERCC1 mRNA 表达水平与 II 期鼻咽癌顺铂同步放化疗疗效相关性的临床研究[J]. 肿瘤基础与临床, 2016, 29(5) : 373-376.
- [21] 李文华,孙奇,陆妹英. ERCC1 在中晚期鼻咽癌组织中的表达及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(19) : 3136-3138.
- [22] Zhang Z, Jiang C, Hu L. Low expression of excision repair cross-complementation group-1 protein predicts better outcome in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer treated with concurrent chemoradiotherapy[J]. Tumori, 2014, 100(3) : 328-332.
- [23] 周娟,郑积华,王蔚,等. ERCC1 对顺铂同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌疗效的预测[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(11) : 996-1000.
- [24] Bisof V, Zajc PM, Rakusic Z, et al. The prognostic and predictive value of excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) protein in 1288 patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with platinum-based therapy : a meta-analysis [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016, 273(9) : 2305-2317.
- [25] Larminat F, Bohr VA. Role of the human ERCC-1 gene in gene-specific repair of cisplatin-induced DNA damage [J]. Nucleic Acids Res, 1994, 22(15) : 3005-3010.
- [26] Peng H, Yao S, Dong Q, et al. Excision repair cross-complementing group 1 (ERCC1) overexpression inhibits cell apoptosis and is associated with unfavorable prognosis of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(31) : e11697.
- [27] Liccardi G, Hartley JA, Hochhauser D. Importance of EGFR/ERCC1 interaction following radiation-induced DNA damage [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(13) : 3496-3506.
- [28] Zolzer F, Streffer C. Increased radiosensitivity with chronic hypox-

ia in four human tumor cell lines[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54(3) :910-920.
[29] Murray D, Rosenberg E. The importance of the ERCC1/ERCC4

[XPF] complex for hypoxic-cell radioresistance does not appear to derive from its participation in the nucleotide excision repair pathway[J]. Mutat Res, 1996, 364(3) :217-226.

《肿瘤预防与治疗》杂志第六届编辑委员会

顾问委员会：于金明 林桐榆 李 力 蒋国梁 廖文满 席 宁 郑智元
杨尔成 樊晋川 张 虹 宋争放 吴大可

主 编：郎锦义

副 主 编：张文彬 张国楠 许国辉 燕 锦 李 强 韩泳涛 李 涛
包 郁 蒋 刚 李 超

国内编委：(以姓名汉语拼音字母排序, * 者为常务编辑委员)

陈 飞	陈利民	程英升	程祝忠	邓小武	顾 晋	胡超苏
蒋文军	黎 杰	李 斌	李 卉*	李文辉	廖 洪*	廖 琼
刘继红	卢 冰	卢 漫*	马 峰	任 静	石 梅	石丘玲
宋 彬	万绍平*	王安荣	王朝晖*	王国蓉*	王 洁	王卫东*
王锡山	王小虎	王 宇	王玉东	吴永忠	向 阳	肖洪涛
徐 栋	徐惠绵	徐蓉生	姚文秀*	于世英	于振涛	曾昭冲
张可贤*	张明仪	张石川	张小明	张智慧*	赵 平	支修益
周 鹏	周翔宇	庄 翔	左 明			

国际编委：Christian Fulcheri Vincenzo Valentini Lucia Orlandini 黄 斌