

# Castration Resistant Prostate Cancer Research of Individualized Drug Therapy

Bin Hao<sup>1</sup>, Zhifang Ma<sup>2\*</sup>, Dongwen Wang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shanxi Medical University, Taiyuan Shanxi

<sup>2</sup>Department of Urology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan Shanxi

Email: haobinwl@163.com, \*zhifangma@163.com

Received: May 22<sup>nd</sup>, 2017; accepted: Jun. 23<sup>rd</sup>, 2017; published: Jun. 26<sup>th</sup>, 2017

---

## Abstract

**Objective:** To study the individualized chemotherapy drug castration resistant prostate cancer (CRPC) clinical effect. **Methods:** Prospective, randomized, controlled method, will in February 2013 to December 2014, Shanxi medical university first hospital uropoiesis surgical department of 41 patients with CRPC were randomly divided into 2 groups. Treatment group detection TUBB3, ERCC1 gene mRNA and MDR1 gene polymorphism, according to the results of the choice of targeted chemotherapy regimens, individualized selection of common three kinds of chemotherapy drugs, including his dorsey, mitoxantrone, cisplatin; More than the control group only with west he match treatment; Change from two groups patients serum TPSA, tumor lesions, bone scan, the patient pain score metrics such as comparison, every three weeks for a cycle, continuous assessment after treatment for 6 cycles. **Results:** 1) after treatment, the treatment group serum TPSA value was  $30.9 \pm 5.43$ , the control group, serum TPSA value was  $39.1 \pm 7.7$  curative effect comparison between the two groups, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); 2) after treatment, the treatment group pain score value of  $5.5 \pm 0.94$ , control pain score value of  $6.4 \pm 1.27$ , curative effect comparison between the two groups, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); 3) after treatment, the treatment group metastatic lesions significantly reduced bone scan, decrease rate compared with control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); 4) after treatment, the treatment group significantly reducing tumor lesions, compared with the control group shrank, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** individualized chemotherapy for patients with CRPC targeted strong, good curative effect, can make the patients survival benefit, has clinical value.

## Keywords

CRPC, Chemotherapy, Individualized

---

# 去势抵抗性前列腺癌个体化药物治疗的研究

郝 斌<sup>1</sup>, 马志方<sup>2\*</sup>, 王东文<sup>2</sup>

\*通讯作者。

<sup>1</sup>山西医科大学, 山西 太原

<sup>2</sup>山西医科大学第一医院泌尿外科, 山西 太原

Email: haobinwl@163.com, zhifangma@163.com

收稿日期: 2017年5月22日; 录用日期: 2017年6月23日; 发布日期: 2017年6月26日

## 摘要

目的: 探讨个体化化疗药物治疗去势抵抗性前列腺癌(Castration resistant prostate cancer, CRPC)的临床效果。方法将2013年2月至2014年12月山西医科大学第一医院泌尿外科收治的41例CRPC患者随机分为2组。治疗组检测TUBB3、ERCC1基因mRNA及MDR1基因多态性, 根据结果针对性的选择化疗方案, 个体化选用常见的三种化疗药物, 包括多西他赛、米托蒽醌、顺铂; 对照组单纯采用多西他赛治疗; 两组患者从血清TPSA、肿瘤病灶变化、骨扫描、患者疼痛评分等指标进行比较, 每3周为1个周期, 连续治疗6个周期后进行评估。结果: 1) 治疗后, 治疗组血清TPSA值为 $30.9 \pm 5.43$ , 对照组血清TPSA值为 $39.1 \pm 7.7$ , 两组间疗效比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 2) 治疗后, 治疗组疼痛评分值为 $5.5 \pm 0.94$ , 对照组疼痛评分值为 $6.4 \pm 1.27$ , 两组间疗效比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 3) 治疗后, 治疗组骨扫描转移病灶明显减少, 与对照组减少幅度相比, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 4) 治疗后, 治疗组肿瘤病灶明显缩小, 与对照组缩小幅度相比, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论个体化化疗对CRPC患者具有针对性强, 疗效好, 能使患者生存获益, 具有临床推广价值。

## 关键词

去势抵抗性前列腺癌, 化疗, 个体化

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

前列腺癌是常见的肿瘤之一, 也是欧美国家男性最常见的恶性肿瘤, 严重威胁着人类的健康。其发病存在地区分布差异, 在发达国家前列腺癌占肿瘤新发病例的 19%, 而在发展中国家仅占 5.3% [1]。近年来由于我国人口老龄化加剧、筛检手段普及、饮食结构改变等, 前列腺癌的发病率呈明显上升趋势。韩仁强等[2]报道 2003~2007 年我国前列腺癌发病 11,120 例, 发病率为 8.60/10 万, 在全部癌症发病和死亡构成中分别占 2.93%和 1.56%, 分别位列第 7 位和第 12 位。与发达国家不同, 我国筛查工作相对滞后, 大多数初诊前列腺癌患者已为晚期[3], 而且约 5%的患者在确诊时已经出现了远处转移[4]。

前列腺癌早期可以通过手术治疗或放疗治愈。而对于晚期患者来说, 内分泌治疗是其重要治疗方法, 大部分患者通过治疗后生活质量能够得到明显的改善, 取得生存获益[5] [6]。但其不是根治性治疗方法, 经 14~30 个月的治疗后, 大部分患者将不可避免地进入到激素抵抗阶段, 最终转变为 CRPC [7]。一旦发展为 CRPC, 患者的生存期一般限于 20 个月[8]。

化疗是目前指南推荐的 CRPC 标准治疗方案, 以多西他赛为基础的化疗方案已被 2014 版中国泌尿外科疾病诊治指南推荐为一线方案[9], 但仅对部分患者有效, 大量研究表明不同患者对不同化疗药物敏感性不同。因此, CRPC 的个体化治疗就显得尤为重要。

个体化治疗就是通过抽取外周静脉血/肿瘤组织标本获取 CRPC 患者的标本，通过检测常用药物作用相关基因 mRNA 表达水平或基因多态性，根据结果预测药物敏感性，针对性的选择化疗方案，应用于 CRPC 患者，通过复查、随访来观察化疗疗效及毒副反应。

## 2. 对象与方法

### 2.1. 患者纳入标准

① 血清睾酮达去势水平(小于 50 ng/dl、1.7 nmol/L)；② 间隔两周连续 3 次 PSA 升高，较基础值升高 50% 以上；③ 抗雄激素撤退治疗 4 周以上；④ 二线内分泌治疗期间 PSA 进展；⑤ 骨或软组织转移病变有进展。

患者排除标准：① 年龄小于 60 或大于 85 岁，有心、肺、脑、肾等重要器官功能不全，有严重高血压、糖尿病等；② 患者治疗依从性差。

因情况特殊，从伦理方面考虑，所有患者化疗前均签署知情同意书。

### 2.2. 临床资料

共纳入 41 例患者，年龄 60~85 岁，平均 68 岁，随机分为 2 组，并签署化疗同意书。治疗组 21 人，给予个体化化疗(检测结果由上海宝藤医学检验所提供)；对照组 20 人，给予指南所推荐的标准化疗(以多西他赛为基础的化疗)。

### 2.3. 研究方法

#### 2.3.1. 治疗组

以多西他赛为基础 10 例，具体方案为：多西他赛 75 mg/m<sup>2</sup>，静脉滴注，第 1 天；泼尼松 5 mg，2 次/日，口服，第 1~21 日。3 周为 1 周期，连续治疗 6 个周期；以米托蒽醌为基础 5 例，具体方案为：米托蒽醌 12 mg/m<sup>2</sup>，静脉滴注，第 1 天；泼尼松 5 mg，2 次/日，口服，第 1-21 日。每 3 周为 1 周期，连续治疗 6 个周期；以顺铂为基础 6 例，具体方案为：给予顺铂 100 mg/m<sup>2</sup>，静脉滴注，第 1 天；环磷酰胺 500 mg/m<sup>2</sup>，静脉滴注，第 1 天；氟尿嘧啶 500 mg/m<sup>2</sup>，静脉滴注，第 1 天。

#### 2.3.2. 对照组

以多西他赛为基础 20 例，具体方案为：多西他赛 75 mg/m<sup>2</sup>，静脉滴注，第 1 天；泼尼松 5 mg，2 次/日，口服，第 1~21 日。

以上两组基础治疗相同，主要包括常规保肝、止吐、抑酸、抗过敏、升高白细胞等；且在化疗期间均行心电、血氧、血压监护。患者每次化疗前均重新计算体表面积及药物用量。用药期间忌冷食、冷饮，忌接触冷物。

化疗 3 周为 1 个周期，连续化疗 6 个周期后进行评估。

### 2.4. 疗效评估

#### 2.4.1. TPSA

因目前针对晚期前列腺癌仍无统一的评价标准，所以本研究仍将 PSA 水平下降  $\geq 50\%$  为显效，下降 0%~50% 为有效，无下降或升高为进展。

#### 2.4.2. 肿瘤病灶变化

按照美国癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)的标准来评估肿瘤病灶的变化，按照“完全缓解

(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)”进行评估。CR: 所有可见病变完全消失并至少维持 4 周以上; PR: 肿瘤病灶的最大径及其最大垂直径的乘积减少 50% 以上; SD: 肿瘤病灶两径乘积缩小 < 25%, 或增大 < 25%, 无新病灶出现; PD: 肿瘤病灶两径乘积增大 > 25%, 或出现新病灶。

### 2.4.3. 骨扫描

化疗前、化疗 6 个周期后分别行骨扫描检查, 如显示新出现的转移灶  $\geq 2$  个, 则为进展; 如显示无新出现的转移灶, 且原来骨转移灶消失或转移灶数量减少  $\geq 2$  个, 则为好转; 其他为稳定。

### 2.4.4. 疼痛评分

采用数字分级法, 以治疗后的疼痛评分减去治疗前的疼痛评分的差值作为评估指标, 评分差值  $\geq 2$  分为进展,  $2 >$  评分差值  $> -2$  分为稳定, 评分差值  $\leq -2$  分好转。

## 2.5. 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行处理, 计数资料以率表示, 采用  $X^2$  检验; 计量资料如服从正态分布, 以  $(\bar{X} \pm S)$  表示, 采用 t 检验; 如不服从正态分布采用秩和检验。以  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 3. 结果

两组 41 例患者, 1 例因治疗 3 个周期后因发生严重骨髓抑制, 白细胞降至  $1.0 \times 10^9/L$ , 继发骨转移、肺转移后死亡。最终 40 例完成全部 6 个周期化疗。

### 1) 治疗后两组血清 TPSA 的疗效比较

治疗组 20 例中显效 13 例、有效 5 例、无效 2 例, 高于对照组, 差异有统计学意义(见表 1, 表 2);

### 2) 治疗后两组疼痛评分的变化比较

治疗组 20 例中好转 14 例、稳定 4 例、进展 2 例, 高于对照组, 差异有统计学意义(见表 3, 表 4);

### 3) 治疗后两组肿瘤大小变化的比较

治疗组 20 例中完全缓解 4 例、部分缓解 7 例、稳定 8 例、进展 1 例, 高于对照组, 差异有统计学意义(见表 5);

### 4) 治疗后两组骨扫描转移病灶变化的比较

治疗组 20 例中好转 9 例、稳定 8 例、进展 3 例, 高于对照组, 差异有统计学意义(见表 6);

### 5) 治疗后两组毒副反应比较

毒副反应: 40 例患者均可评价毒副反应。治疗组毒副反应是骨髓抑制 11 例(I-II 级骨髓抑制 8 例, III-IV 级骨髓抑制 3 例)、胃肠道反应 6 例(呕吐 I-II 5 例, III-IV 1 例)、脱发 2 例、腹泻 1 例。

对照组毒副反应是骨髓抑制 9 例(I-II 级骨髓抑制 7 例, III-IV 级骨髓抑制 2 例)、胃肠道反应 7 例(呕吐 I-II 5 例, III-IV 2 例)、脱发 2 例、腹泻 2 例(见表 7)。两组比较, 毒副反应无明显差异( $P > 0.05$ )。

**Table 1.** Compare the curative effect of serum TPSA

**表 1.** 治疗后两组血清 TPSA 的疗效比较

组别	例数	显效	有效	进展
治疗组	20	13(65%)	5(25%)	2(10%)
对照组	20	6(30%)	6(30%)	8(40%)
Z 值			-2.454	
P 值			<0.05	

**Table 2.** The levels of serum TPSA comparison**表 2.** 治疗后两组血清 TPSA 的水平比较

组别	例数	PSA 水平(ug/L)
治疗组	20	30.9 ± 5.43
对照组	20	39.1 ± 7.7
<i>P</i> 值		<0.05

**Table 3.** The change of pain score**表 3.** 治疗后两组疼痛评分的变化比较

组别	例数	好转	稳定	进展
治疗组	20	14 (70%)	4 (20%)	2 (10%)
对照组	20	6 (30%)	8 (40%)	6 (30%)
Z 值		-2.478		
<i>P</i> 值		<0.05		

**Table 4.** The change of pain score**表 4.** 治疗后两组疼痛评分的变化比较

组别	例数	疼痛评分(分)
治疗组	20	5.5 ± 0.94
对照组	20	6.4 ± 1.27
<i>P</i> 值		0.015

**Table 5.** The comparison of tumor size change**表 5.** 治疗后两组肿瘤大小变化的比较

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展
治疗组	20	4 (20%)	7 (35%)	8 (40%)	1 (5%)
对照组	20	1 (5%)	5 (25%)	8 (40%)	6 (30%)
Z 值		-2.818			
<i>P</i> 值		<0.05			

**Table 6.** The comparison of bone scan metastatic lesions changes**表 6.** 治疗后两组骨扫描转移病灶变化的比较

组别	例数	好转	稳定	进展
治疗组	20	9 (45%)	8 (40%)	3 (15%)
对照组	20	3 (15%)	7 (35%)	10 (50%)
Z 值		-2.413		
<i>P</i> 值		>0.05		

**Table 7.** Comparison of adverse reaction**表 7.** 治疗后两组毒副反应比较

组别	例数	骨髓抑制	胃肠道反应	脱发	腹泻
治疗组	20	11	6	2	1
对照组	20	9	7	2	2
<i>P</i> 值		>0.05			

## 4. 讨论

我国前列腺癌的发病率和死亡率呈逐年增高的趋势, 由于发病部位隐匿, 检查不容易发现, 早期无特异性临床表现, 故确诊时多数已属于晚期, 难以根治, 只能采用综合性治疗[10]。目前采用手术/药物去势加抗雄激素治疗的雄激素最大阻断内分泌治疗, 可使前列腺病灶体积缩小, 骨转移灶减少, 骨痛症状减轻, PSA 在短时间内会有不同程度的下降。但 PSA 下降一段时期后会再次升高, 病情进展, 出现新转移灶, 最终发展为 CRPC。

目前对 CRPC 的发生机制尚不完全了解, 主要是通过化学药物治疗。多数学者认为 CRPC 可能与雄激素抵抗的前列腺癌细胞克隆的选择生长、前列腺癌细胞逐渐适应去雄环境以及雄激素受体发生突变等有关[11]。

化疗是目前针对 CRPC 的主要治疗方法和研究热点。长期以来, 人们普遍认为 CRPC 患者对化疗并不敏感, 直至 1996 年米托蒽醌被证实为第一个对 CRPC 有效的化疗药物。

近年来, 随着研究的不断深入, 新药的不断出现, 化疗作为晚期前列腺癌患者的最后一道防线, 正日益受到人们的关注。其中最重要的, 具有划时代意义的是两个 III 期临床试验 TAX327 和 SWOG9916 [12] [13], 研究确立了以多西他赛为基础的化疗在 CRPC 治疗中的首选地位[14]。

但是也有研究表明, 个体之间化疗疗效差异较大, 而这种差异是由患者的自身差异和肿瘤细胞生物学特性所决定的[15]。因此如何选择高效低毒的药物是化疗的关键。大量临床研究和基础试验表明, 特异肿瘤分子标志物即药物作用或相关基因 mRNA 表达水平或基因多态性是识别患者之间差异的重要依据, 实现对这些靶标的检测是实施肿瘤个体化治疗的前提和基础[16]。

个体化治疗[17]就是以每个患者的病情为基础决定治疗方案, 从基因组成及多态性变化的差异来预测治疗效果, 对每个患者进行最适宜药物治疗。其优点为: 针对性强、疗效好, 能使患者生存获益。

本文针对三种常见抗肿瘤药物多西他赛、米托蒽醌和顺铂, 选择各自作用相关的靶点, 分别为 TUBB3、MDR1、ERCC1, 进行检测, 通过其基因表达及多态性情况给予个体化化疗。

多西他赛可诱导和促进微管蛋白聚合, 防止解聚, 稳定微管。这些作用导致细胞在进行有丝分裂时不能形成纺锤体和纺锤丝, 抑制了细胞分裂和增殖, 从而发挥抗肿瘤作用。其常见不良反应: ① 过敏反应; ② 骨髓抑制; ③ 胃肠道反应等。

米托蒽醌是细胞周期非特异性药物, 因而它可杀灭任何细胞周期的癌细胞, 增殖与非增殖细胞均受到抑制。其抗肿瘤活性相当高, 而且抗癌谱广, 与很多常用抗肿瘤药有协同作用。其常见不良反应为消化道反应, 如恶心、呕吐, 少数有腹泻; 紫杉醇类药物的出现, 使米托蒽醌的临床使用率大大减少。但研究发现, 部分紫杉醇类药物化疗欠佳的患者应用米托蒽醌可以取得较好疗效, 这就提示我们在临床工作中应重视个体化药物的治疗。

顺铂属于细胞周期非特异性药物, 具有细胞毒性, 可抑制癌细胞的 DNA 复制过程, 并损伤其细胞膜上结构, 有较强的广谱抗癌作用。其常见不良反应: ① 骨髓抑制; ② 胃肠道反应; ③ 电解质紊乱等。三种药物机制不同, 个体反应不一。

目前评价晚期前列腺癌的治疗效果尚无完全统一的标准, 多数研究者倾向于以血清 TPSA 反应率作为主要的疗效评判标准, 因为 PSA 水平很大程度上反映了肿瘤的状况和对治疗的反应[18]。据相关文献[12]报道, CRPC 化疗的总有效率为 48%。本研究结果显示个体化治疗(PSA 下降  $\geq 50\%$ )的总有效率为 65%, 对照组(PSA 下降  $\geq 50\%$ )的总有效率仅为 30%, 说明个体化治疗 CRPC 疗效显著。

但是, 目前药物作用相关基因靶标检测仍处于起步阶段, 对于采用何种检测方法、选取何种靶标基因进行检测、如何指导配伍各种化疗药物, 尚存争议。目前, 大部分临床研究是关于单一基因检测对肿

瘤化疗疗效和预后进行判断,但在联合化疗中各药物治疗作用机制复杂,通路内酶相互影响,通路间蛋白质相互作用,所以国内外不同研究得出的结论相互矛盾[19]。

本研究选取美国 FDA 推荐前列腺癌常用药物相关基因 TUBB3、MDR1、ERCC1 基因进行检测,据其表达或突变情况,选定个体化治疗方案。从血清 TPSA、肿瘤病灶变化、骨扫描、疼痛评分等四个方面评价个体化治疗的疗效,与对照组相比,都具有统计学差异,证实了个体化治疗 CRPC 的效果更好。这就鼓励我们在今后的临床工作中,要力求采取个体化治疗,为患者带去更好的治疗效果。

## 参考文献 (References)

- [1] Jemal, A., Bary, F., Center, M.M., *et al.* (2011) Global Cancer Statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **61**, 69-90. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>
- [2] 韩仁强, 武鸣, 陈万青, 等. 2003-2007 年中国前列腺癌发病与死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2012, 21(11): 805-811.
- [3] 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(4): 330-334.
- [4] Beltran, H., Beer, T.M., Carducci, M.A., *et al.* (2011) New Therapies for Castrate Resistant Prostate Cancer: Efficacy and Safety. *European Urology*, **60**, 279-290. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.04.038>
- [5] 马春光, 叶定伟, 姚旭东, 等. 转移性前列腺癌生存预后分析[J]. *中华外科杂志*, 2010, 48(15): 1166-1169.
- [6] 王建伟, 周利群, 纪世祺, 等. 雌激素治疗激素难治性前列腺癌的疗效观察[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(32): 2247-2249.
- [7] Lin, G.W., Yao, X.D., Zhang, S.L., *et al.* (2009) Prostate-Specific Antigen Half-Life: A New Predictor of Progression Free Survival and Overall Survival in Chinese Prostate Cancer Patients. *Asian Journal of Andrology*, **11**, 443-450. <https://doi.org/10.1038/aja.2008.36>
- [8] 周浴, 李云飞. 间歇性多西他赛联合泼尼松治疗去势抵抗性前列腺癌初步研究[J]. *医学综述*, 2014, 20(6): 1131-1133.
- [9] 那彦群, 叶章群. 中国泌尿外科疾病诊治指南(2014 版) [M]. 北京: 人民教育出版社, 2014: 74.
- [10] 丛树东, 吴光兴. 中晚期前列腺癌综合治疗及预后分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2006, 13(22): 1760.
- [11] Nabhan, C., Pater, A., Villines, D., *et al.* (2014) Lenalidomide Monotherapy in Chemotherapy Naive, Castration Resistant Prostate Cancer Patients: Final Results of a Phase II Study. *Clinical Genitourinary Cancer*, **12**, 27-32. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2013.09.001>
- [12] Tannock, I.F., Wit, R., Berry, W.J., *et al.* (2004) Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **351**, 1502-1512. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040720>
- [13] Petrylak, D.P., Tangen, C.M., Hussain, M.H., *et al.* (2004) Docetaxel and Estramustine Compared with Mitoxantrone and Prednisone for Advanced Refractory Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, **351**, 1513-1520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041318>
- [14] 叶定伟, 朱一平. 激素抵抗性前列腺癌的治疗选择[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2011, 16(1): 6-7.
- [15] 林国文, 叶定伟, 姚旭东, 等. 激素难治性前列腺癌患者化疗的预后分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2012, 33(1): 63-66.
- [16] Ranganathan, S., Benetatos, C.A., Colarusso, P.J., *et al.* (1998) Altered-Tubulin Isotype Expression in Paclitaxel Resistant Human Prostate Carcinoma Cells. *British Journal of Cancer*, **77**, 562-566. <https://doi.org/10.1038/bjc.1998.91>
- [17] 杨洋, 李良庆, 陈群, 等. ERCC1 和 TUBB3 联合检测对晚期胃癌个体化治疗的应用分析[J]. *中国现代普通外科进展*, 2014, 17(1): 20-23.
- [18] Roviello, G., Petrioli, R. and Francini, E. (2013) Time for a Revision on the Role of PSA Response Rate as a Surrogate Marker for Median Overall Survival in Docetaxel-Based First-Line Treatment for Patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. *International Journal of Biological Markers*, **28**, 326-328. <https://doi.org/10.5301/ijbm.5000019>
- [19] Olausson, K.A., Dunant, A., Fouret, P., *et al.* (2006) DNA Repair by ERCC1 in Non Small Cell Lung Cancer and Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*, **355**, 983. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060570>

**期刊投稿者将享受如下服务：**

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[acm@hanspub.org](mailto:acm@hanspub.org)