

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.03.007

TS 基因 3'-UTR 多态性与晚期肺腺癌患者对培美曲塞敏感度的关系

王霞, 成健, 王亚帝, 哈敏文, 王艳丽

Polymorphism in 3'-untranslated Region of Thymidylate Synthase Gene and Sensitivity of Advanced Lung Adenocarcinoma to Pemetrexed

Wang Xia, Cheng Jian, Wang Yadi, Ha Minwen, Wang Yanli

Department of Medical Oncology, The First Hospital Affiliated to Liaoning Medical College, Jinzhou 121000, China

Corresponding Author: Ha Minwen, E-mail: hamw2002@yahoo.com.cn

Abstract: Objective This study was to investigate the relationship between Polymorphism missing or insertion in the 3'-untranslated region of thymidylate synthase gene and the sensitivity to the pemetrexed therapy for advanced lung adenocarcinoma. **Methods** The AollgTM probe combined with real-time fluorescence PCR technology was used to test 106 patients' with lung adenocarcinoma accepted pemetrexed therapy on their genotype TS of peripheral blood. We analyzed the patients carrying different genotypes of TS for the relationship between TS and chemotherapeutic sensitivity. **Results** (1) Among the 106 cases of patients with advanced lung adenocarcinoma, the frequency of polymorphism gene 6bp missing or insertion in the TS gene 3'-UTR 1494 bp were respectively: -6 bp/-6 bp 55.7% (59/106), -6 bp/+6 bp 44.3% (47/106), +6 bp/+6 bp 0% (0/106). (2) The overall recent response rate was 23.58%. The chemotherapy on patients with -6 bp/-6 bp genotype was 4.382 times as effective as the ones with the -6 bp/+6 bp genotype (95% CI, 1.462~13.130, P=0.008); (3) The median PFS and the median OS difference had statistical significance between patients with the -6 bp/-6 bp genotype and those with the -6 bp/+6 bp genotypes (3.400 months vs. 2.477 months, P=0.001; 14.239 months vs. 12.194 months, P=0.000), suggesting that the patients with the -6 bp/-6 bp genotypes had significant advantage in both OS, PFS. (4) Cox regression analysis showed the relation between patients' age and the pathologic stage: elder patients with -6 bp/+6 bp genotype were faced with higher risk of death. **Conclusion** 6 bp polymorphism gene' missing or insertion in the TS might influence the sensitivity to the pemetrexed therapy for advanced lung adenocarcinoma, which could be used as one of the prognostic genes for personalized treatment.

Key words: Advanced lung adenocarcinoma; Thymidylate synthase; Pemetrexed; Gene polymorphism

摘要: 目的 探讨胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS)基因 3'端非翻译区(untranslated region, UTR)1494 bp 处 6 bp 缺失或插入多态(-6 bp 或 +6 bp)与晚期肺腺癌患者接受培美曲塞方案化疗敏感度的关系。**方法** 采用 AollgTM 探针结合实时荧光 PCR 技术检测接受培美曲塞方案化疗的 106 例晚期肺腺癌患者外周血中 TS 基因型, 分析携带 TS 不同基因型患者与化疗敏感度的关系。**结果** (1) 106 例晚期肺腺癌患者中 TS 基因 3'-UTR 1494 bp 处 6 bp 缺失或插入多态基因频率分别为: -6 bp/-6 bp 55.7% (59/106), -6 bp/+6 bp 44.3% (47/106), +6 bp/+6 bp 0% (0/106); (2) 总体近期有效率(CR + PR)为 23.58%, 携带 TS 基因 3'-UTR 1494 bp 处 -6 bp/-6 bp 基因型化疗有效率是携带 -6 bp/+6 bp 基因型有效率的 4.382 倍 (95% CI: 1.462~13.130, P=0.008); (3) 携带 -6 bp/-6 bp 基因型与携带 -6 bp/+6 bp 基因型患者的中位 PFS、中位 OS 差异均具有统计学意义 (3.400 月 vs. 2.477 月, P=0.001; 14.239 月 vs. 12.194 月, P=0.000); 提示携带 -6 bp/-6 bp 基因型患者在 PFS、OS 具有显著优势。(4) Cox 多因素分析临床病理因素与生存时间的关系得出年龄越大, 病理分期越晚, 携带 TS 3'-UTR 1494 位点处 -6 bp/+6 bp 基因型患者的死亡风险越大。**结论** TS 基因 3'-UTR 1494 bp 处

6 bp 缺失或插入多态(-6 bp 或 +6 bp)可能与晚期肺腺癌患者培美曲塞方案化疗敏感度相关, 可作为晚期肺腺癌患者个体化治疗预测因子之一。

关键词: 肺腺癌; 胸苷酸合成酶; 培美曲塞; 基因多态性

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

文章编号: 1000-8578(2012)03-0272-06

收稿日期: 2011-07-18; **修回日期:** 2011-11-03

基金项目: 辽宁省教育厅科研资助项目(L2010286)

作者单位: 121000 辽宁锦州, 辽宁医学院附属第一医院肿瘤内科

通信作者: 哈敏文, E-mail: hamw2002@yahoo.com.cn

作者简介: 王霞(1983-), 女, 硕士在读, 住院医师, 主要从事非小细胞肺癌个体化治疗

0 引言

肺癌是全球发病率和死亡率最高的肿瘤之一,且一直呈上升趋势,其中约 80% 为非小细胞肺癌^[1],肺腺癌是我国常见的一类非小细胞肺癌。近年 WHO 公布的数据:肺腺癌占 31.5%,居肺癌类型之首。目前,以铂类为基础的两药联合方案是非小细胞肺癌的标准一线治疗方案,但对于复发和进展的非小细胞肺癌并无标准方案。2006 年 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 指南中推荐培美曲塞可以作为二线治疗药物^[2]。

培美曲塞(Pemetrexed)是一种新型多靶点叶酸抑制剂^[3],可以阻断 DNA 生物合成中所需要的胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS),从而抑制肿瘤细胞的生长。临床观察发现该药对于相同病理类型及临床分期的患者疗效各异,说明不同的患者之间存在药物敏感度的个体差异。从患者基因水平研究不同患者对药物敏感度的差异,寻找可靠的药物敏感度预测指标,指导个体化治疗已经成为近年来遗传药理学和遗传基因组学的热点。

目前,TS 基因 3'-UTR 1 494 bp 处 6 bp 缺失或插入多态(-6 bp 或 +6 bp)与化疗药物敏感度关系的研究多集中在胃肠道及乳腺癌,本文对晚期肺腺癌的研究在国内尚属首次。本实验采用 Allglo™ 探针对 106 例晚期肺腺癌患者化疗前外周血 TS 基因 3'-UTR 1 494 bp 处 6 bp 缺失或插入多态基因型进行分型检测,并进行临床随访,以探讨 TS 基因 3'-UTR 1 494 bp 处 6 bp 缺失或插入多态与培美曲塞方案化疗敏感度的关系。

1 资料和方法

1.1 研究对象

收集 2008 年 1 月—2010 年 3 月在辽宁医学院附属第一医院肿瘤科住院治疗,经病理或细胞学确诊并一线治疗失败或复发的晚期(Ⅲb~Ⅳ期)肺腺癌患者 106 例。均为中国汉族;男 62 例,女 44 例;年龄<60 岁者 50 例,≥60 岁者 56 例;中位年龄 60 岁(31~80 岁);Ⅲb 期 78 例;Ⅳ期 28 例。按 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 评分标准分为:0 分 36 例;1 分 54 例;2 分 16 例。所有入组患者均有经 CT、MRI 等扫描可测量的实体病灶,化疗前接受常规检查示血常规、肝肾功能均在正常范围,心电图未显示明显异常功能状况。

1.2 化疗方案

所有入组患者均签署知情及化疗同意书。具体用药:培美曲塞给药以地塞米松前预处理,地塞米松

4 mg/d,2 次/日,口服,培美曲塞给药前 1 天、当天和第 2 天连服 3 天;叶酸 400 μg/d,1 次/日,口服,首次培美曲塞给药前 7 天开始口服,服用整个治疗周期,在最后 1 次培美曲塞给药后 21 天停药;维生素 B₁₂ 1 000 μg,首次培美曲塞给药前 7 天内肌肉注射 1 次,以后每 3 周期 1 次;培美曲塞 500 μg/m²,第 1 天 10 min 以上静脉滴注,每 21 天为 1 周期。

1.3 疗效评价

(1)近期疗效:按 RECIST 标准进行疗效评价分为完全缓解 CR:所有可测量病灶完全消失,无新病灶出现,肿瘤标志物降至正常,并至少维持 4 周;部分缓解 PR:病灶最长径之和缩小≥30%以上,并至少维持 4 周;稳定 SD:肿瘤最长径之和缩小未 PR,或增大未达进展(PD);进展 PD:最大径增大≥20%,或出现新的病灶。CR + PR 为有效,SD + PD 为无效。(2)远期疗效:无进展生存时间 PFS:患者开始化疗的日期至肿瘤进展或最后一次随访的日期。总生存期 OS:患者开始化疗的日期至患者死亡或最后一次随访的日期。

1.4 随访

所有患者均采用电话或者门诊随访的方式。随访时间为从患者化疗结束至 2011 年 6 月或由于复发、转移及其他原因死亡的日期。随访时重新行胸部 CT 等检查,所有病例均有完整的临床资料及随访资料。

1.5 DNA 的提取

所有入组患者化疗前抽取静脉血 2 ml,置 EDTA 抗凝管备用。严格按照 DNA 提取试剂盒说明书步骤提取 DNA(AxyPrep 血基因组 DNA 试剂盒购于爱思进生物技术有限公司),紫外分光光度计测定浓度和纯度后置于 -20℃ 低温冰箱保存、备用。

1.6 实时荧光 PCR 扩增体系及条件

1.6.1 引物序列 参照 NCBI 基因库中 TS 基因序列(序列号:rs34489327),设计 3'-UTR 1 494 bp 处 DNA 引物及 AolITM 探针(引物及探针购于江苏硕世生物科技有限公司),见表 1。

表 1 引物及探针序列

Table 1 Primer and probe sequence

Name	Sequence
rs34489327-FP	GAGCTGAGTAACACCATCGA
rs34489327-RP	AGGAAGGAACTGAGCAGATAA
rs34489327-PJ	FAM-TTATGAACTTTTAAAGA-MGB
rs34489327-CR	HEX-ATGAACTTTATAGTTGTT-MGB

1.6.2 实时 PCR 反应体系及反应条件 实时荧光 PCR 扩增体系 20 μ l; Fast AllGlo™ Probe Master Mix; 10 μ l; rs34489327-FP (10 μ M): 0.8 μ l; rs34489327-RP (10 μ M): 0.8 μ l; rs34489327-PJ (10 μ M): 0.4 μ l; rs34489327-CR (10 μ M): 0.4 μ l; DNA 模板; 1 μ l; 超纯水补至 20 μ l。扩增条件: 95 $^{\circ}$ C 5 min, 95 $^{\circ}$ C 10 s, 55 $^{\circ}$ C 40 s, 45 个循环。实时荧光 PCR 仪 Rotor Gene3000(A) 购自 Corbett Research 公司。

1.7 TS 基因 3'-UTR 基因分型判定

本实验在荧光定量基因分型过程中 Allglo™ 探针利用与靶序列特异杂交来指示扩增产物的增加。所用探针的两端分别标有荧光集团, 并且相互为报告及淬灭集团。当探针与靶序列配对时, 荧光因与淬灭剂接近而被淬灭; 在进行延伸时, DNA 聚合酶的 5' 外切酶活性将探针切断使得荧光集团和淬灭集团分离, 荧光信号被检测到。每个样本在一个管内进行, 管内分别含有两种不同类型的探针, 通过两个通道进行检测, 当只有野生型探针反应时, 荧光信号呈 S 型曲线, 则样本为纯合野生型 (-6 bp/-6 bp); 反之, 则为纯合突变基因型 (+6 bp/+6 bp); 若两个通道均反应, 均产生 S 型曲线, 则为杂合基因型 (-6 bp/+6 bp)。

1.8 基因型测序

从实时荧光 PCR 反应所得三种基因型的血样本中, 各随机选出 3 个进行普通 PCR, 将 PCR 产物送大连宝生物工程有限公司进行测序。

1.9 统计学方法

所有数据应用 SPSS17.0 进行分析。率的比较采用 χ^2 检验, 排除混杂因素后进一步采用 Logistic 回归法; 生存分析采用 Kaplan-Meier 法; 预后相关因素采用 Cox 回归模型分析。所有统计检验均为双侧概率检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TS 基因分型及测序的结果比较

经检测实时荧光 PCR 基因分型结果与 DNA 测序图结果一致。实时荧光 PCR 反应曲线显示只有检测野生型探针的通道产生 S 型反应曲线, 另一通道则没有, 测序图谱显示在 TS-3' UTR 1494 多态位点处碱基片段 -6 bp 缺失, DNA 双链在双缺失片段处无套峰出现, 为纯合基因型 (-6 bp/-6 bp), 见图 1。实时荧光 PCR 反应曲线显示检测野生型探针的通道和检测突变型探针的通道均有 S 型反应曲

线产生, 测序图谱显示在 TS-3' UTR 1494 多态位点处碱基片段 -6 bp 和 +6 bp 的套峰段出现, 为杂合基因型 (-6 bp / +6 bp), 见图 2。

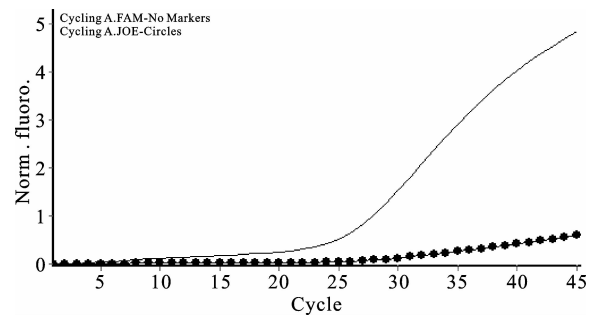


图 1 TS 基因 3'-UTR 1494 处纯合野生基因型 (-6bp/-6bp) 实时荧光 PCR 反应曲线

Figure 1 The real time fluorescence PCR curve for TS gene 3'-UTR 1494 bp (-6 bp/-6 bp)

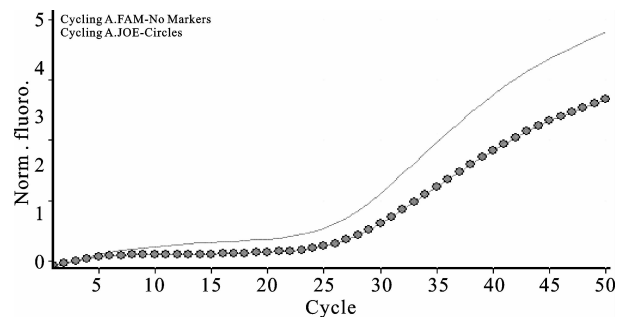


图 2 TS 基因 3'-UTR 1494 处杂合基因型 (-6 bp/+6 bp) 实时荧光 PCR 反应曲线

Figure 2 The real time fluorescence PCR curve for TS gene 3'-UTR 1 494 bp (-6 bp/+6 bp)

2.2 基因频率及平衡检测

106 例患者 TS 基因 3'-UTR 1494 位点处 6 bp 缺失或插入基因型及频率分别为: -6 bp/-6 bp 55.7% (59/106), -6 bp/+6 bp 44.3% (47/106), +6 bp/+6 bp 0(0/106)。对其用 Hardy-weinberg 定律进行遗传平衡检测, 结果为: $\chi^2 = 6.572, P = 0.827$, 故该样本来自同一孟德尔群体, 具有群体代表性。

2.3 TS 基因 3'-UTR 多态与近期疗效的关系

采用 χ^2 检验对性别、年龄、病理分期、ECOG 评分, TS 基因类型与近期有效率分别进行单因素分析, 得出结果显示为性别、病理分期、TS 基因类型与近期有效率有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。-6 bp/-6 bp、-6 bp/+6 bp 病例数分别为 59 例、47 例; 有效率分别为 32.20% (19/59) 和 12.77% (6/47), 总有效率为 23.58% (25/106), 两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.432, P < 0.020$)。进一步采用 Logistic 回归法对临床病理因素与近期疗效的关系进行分析。得出携带 TS

基因 3'-UTR 1 494 处 - 6 bp/- 6 bp 基因型有效率是携带 - 6 bp/+ 6 bp 基因型有效率的 4.382 倍 ($P = 0.008$), 差异具有统计学意义。提示基因分型是影响近期有效率的独立危险因素。

表 2 临床病理特征与近期疗效之间的关系

Table 2 The relationship between recent efficient and clinical pathologic features

Characteristic	n	Efficacy		χ^2	P
		CR+PR	SD+PD		
Age(years)					
<60	50	16	34		
≥60	56	9	47	3.684	0.055
Gender					
Male	62	10	52		
Female	44	15	29	4.562	0.033
Disease stage					
III b	78	24	54		
IV	28	1	27	5.564	0.017
ECOG grade					
0	36	13	23		
1	54	10	44	4.947	0.084
2	16	2	14		
TS gene 3'-UTR 1494 bp genotype					
- 6 bp/- 6 bp	59	19	40		
- 6 bp/+ 6 bp	47	6	41	5.432	<0.020

2.4 TS 基因 3'-UTR 多态与远期疗效的关系

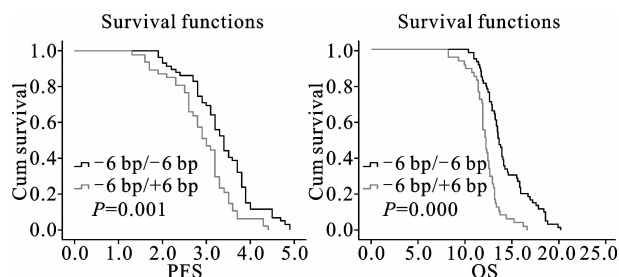
用 Kaplan-Meier 法分析 TS 基因 3'-UTR1 494 处 6 bp 插入或缺失多态性与 PFS, OS 的相关性。

携带 TS 基因 3'-UTR 1494 处 - 6 bp/- 6 bp 基因型与携带 - 6 bp/+ 6 bp 基因型的 PFS 中位数分别为 3.366 月 vs. 2.919 月; Log-rank 分析显示差异有统计学意义 ($\chi^2 = 11.889$; $P = 0.001$); 提示携带 TS 基因 3'-UTR - 6 bp/- 6 bp 多态性具有生存优势, 见图 3。

携带 TS 基因 3'-UTR 1494 处 - 6 bp/- 6 bp 基因型与携带 - 6 bp/+ 6 bp 基因型的 OS 中位数分别为 14.239 月 vs. 12.194 月; Log-rank 分析显示差异有统计学意义 ($\chi^2 = 26.532$; $P = 0.000$); 提示携带 TS 基因 3'-UTR - 6 bp/- 6 bp 多态性具有生存优势, 见图 3。

2.5 临床病理特征与生存时间分析

用 Cox 回归模型法分析所有 106 例入组患者临床病理特征对生存时间的影响。得出年龄、病理分期、基因类型间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。性别、ECOG 评分与生存时间差异无统计学意义



PFS: progression free survival; OS: overall survival

图 3 Kaplan-Meier 法比较 TS 3'-UTR -6 bp/-6 bp 与 -6 bp/+6 bp 基因型 PFS 和 OS

Figure 3 Kaplan-Meier curves of PFS and OS according to TS gene 3'-UTR 1 494 bp (-6 bp/-6 bp) and (-6 bp/+6 bp)

($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 Cox 模型多因素分析临床病理特征与生存时间之间的影响

Table 3 Multivariate analysis of clinical features for survival using the Cox model

Characteristic	b	SE	Wald	P	Exp(b)	95% CI
Gender	-0.341	0.218	2.443	0.118	0.711	0.463~1.091
Age	0.663	0.218	9.269	0.002	1.941	1.266~2.974
Disease stage	0.752	0.238	9.947	0.002	2.121	1.329~3.385
ECOG grade	-0.179	0.155	1.332	0.248	0.836	0.617~1.133
TS gene 3'-UTR 1494 bp genotype	1.257	0.231	29.705	0.000	3.513	2.236~5.520

3 讨论

近年 JMDB, JMEN, JMEI 三项 III 期临床试验结果的公布为培美曲塞在非小细胞肺癌个体化治疗中提供了确实的组织学依据, 但肺癌患者培美曲塞用药的敏感度及疗效在不同个体差异却较大。药物遗传学和药物基因组学认为患者对药物的敏感度差异很大程度上取决于患者自身的遗传结构组成^[4], 即基因的差异会导致不同个体对药物的反应不同。基因多态性是基因差异的重要表现形式之一。

人类 TS 基因位于第 18 号染色体, 长 16 kbp。TS 功能酶是由两个相同亚单位组成的二聚体蛋白, 相对分子量为 72 ku^[5]。TS 基因存在基因多态性, Ulrich 等^[6]在 2000 年通过检索顺序标签库, 发现 TS 3'-UTR 的 1 494 bp 处存在 6 bp 核苷酸片段的缺失或插入。此种多态性可能通过影响 DNA 的转录和 mRNA 的稳定性从而影响蛋白质的表达, 使不同个体的化疗反应不同。也可能通过影响酶活性或功能的改变, 来影响个体对癌症的易感性以及对化疗药物的敏感度甚至预后。Mandola 等^[7]研究发现 TS 3'-UTR 的 1 494bp 处 6bp 基因的缺失与

较低的肿瘤内 TS 表达相关。Dotor 等^[8]发现 TS3'-UTR 的 1 494 bp 处缺失 6 bp 基因的结肠癌患者对氟尿嘧啶为基础的化疗更敏感。国内高长明等^[9]研究 TS3'-UTR 的 1 494 bp 处 6 bp 基因的插入或缺失与晚期胃癌化疗敏感度相关。但也有文献报道^[10],该多态性与化疗疗效并无相关性。当前关于 TS3'-UTR 基因 1 494 bp 处 6 bp 基因的插入或缺失多态性与化疗药敏感度关系的研究在胃肠道肿瘤中较为细致,但在肺腺癌中尚无报道。

本实验研究 TS 基因 3'-UTR 1 494 位点处 6 bp 缺失或插入基因多态性与 106 例晚期肺腺癌患者接受培美曲塞方案化疗疗效的关系。结果得出:106 例入组患者 TS 基因 3'-UTR 1494 bp 处 6 bp 核苷酸片段的缺失或插入多态的基因型分型频率分别为:-6 bp/-6 bp 55.7%(59/106),-6 bp/+6 bp 44.3%(47/106),+6 bp/+6 bp 0(0/106)。已有文献^[11]报道在白种人中 +6 bp 等位基因占优势,而我国是以 -6 bp 等位基因占优势。国内高长明等^[9]研究胃癌患者 TS 基因型 -6 bp/-6 bp、-6 bp/+6 bp、+6 bp/+6 bp 频率分别为 44.8%,44.3%,7.6%。在本实验中 -6 bp/-6 bp、-6 bp/+6 bp 基因型分布大体与文献报道相似,但 +6 bp/+6 bp 基因型为 0 例,分析可能与不同地区及标本量不够充足有关。

分析近期有效率发现:-6 bp/-6 bp 基因型近期有效率为 32.20%,-6 bp/+6 bp 为 12.77%。-6 bp/-6 bp 较 -6 bp/+6 bp 有明显优势。经 Logistic 回归法检验基因多态性分型与近期疗效有显著相关性($P=0.008$),携带 -6 bp/-6 bp 基因型化疗有效率是 -6 bp/+6 bp 基因型携带者的 4.382 倍(95% CI:1.462~13.130)。总体近期有效率为 23.58%。近年关于培美曲塞联合顺铂一线治疗的大型 III 期临床试验 JMDB 研究^[2]显示:总体近期缓解率为 27.1%。本实验与其大体相似,但略低,分析其主要原因可能与本实验所有入组患者均为单药培美曲塞的二线治疗有关。

通过临床随访显示:携带 -6 bp/-6 bp、-6 bp/+6 bp 两种基因型患者中位 PFS 分别为 3.366(95% CI:3.186~3.614),2.919(95% CI:2.665~3.335);携带 -6 bp/-6 bp、-6 bp/+6 bp 两种基因型 OS 中位数分别为 14.239(95% CI:13.149~14.051),12.194(95% CI:11.799~12.601)TS 基因 3'-UTR 多态性与 PFS,OS 均相关,且 -6 bp/-6 bp 较 -6 bp/+6 bp 在 PFS 及 OS 均有明显优势。Log-rank 分析差异有统计学意义:PFS

($\chi^2=11.889$; $P=0.001$);OS($\chi^2=26.532$; $P=0.000$)。Chang 等^[12]研究单药培美曲塞对 III、IV 期非小细胞肺癌的疗效评价得出中位无疾病进展时间为 3.2 月,总生存时间为 11.6 月。本实验中位总生存时间较 Chang 等报道的长,可能与不同种族、不同人群及不同个体对药物的特异性不同,同时也可能与样本量的差异、给药剂量、给药时间及给药方式等有关。

Cox 多因素分析临床病理因素与生存时间的关系得出年龄、病理分期、基因类型差异有统计学意义($P<0.05$),三者相对危险度均大于 1,表明 3 个变量的值越大,死亡的风险越高。年龄越大,病理分期越高,携带 TS3'-UTR 1494 位点处 -6 bp/+6 bp 基因型患者的死亡风险越大。

总之,本实验得出 TS 基因 3'-UTR 的 1 494 bp 处 -6 bp/-6 bp 基因型较 -6 bp/+6 bp 基因型在近期有效率、无病进展时间、总体生存时间上均有明显优势;TS 基因 3'-UTR 1 494 bp 处 6 bp 缺失或插入多态(-6 bp/+6 bp)可能与晚期肺腺癌患者培美曲塞方案化疗敏感度相关,可能作为晚期肺腺癌患者个体化治疗预测因子之一。但 TS 基因 3'-UTR 的 1 494 bp 处 6 bp 核苷酸片段的缺失或插入多态能否为预见性和个体化治疗提供依据,还需进行更大样本前瞻性临床研究。

参考文献:

- [1] Scagliotti GV, Selvaggi G. New data integrating multitargeted antifolates into treatment of first-line and relapsed non-small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2008, 9(Suppl 3): S122-S128.
- [2] Scagliotti GV, Parikh P, von PJ, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21): 3543-3551.
- [3] Rossi A, Ricciardi S, Maione P, et al. Pemetrexed in the treatment of advanced non-squamous lung cancer[J]. Lung Cancer, 2009, 66(2): 141-149.
- [4] Rosell R, Felip E, Paz-Ares L. How could pharmacogenomics help improve patient survival[J]. Lung Cancer, 2007, 57(Suppl 2): S35-S41.
- [5] Hong L, Cui YJ, Zhang JH, et al. Related progress between TS genetic polymorphism and cancer research[J]. Hebei Yi Yao, 2009, 31(24): 3410-3412. [洪雷, 崔雅静, 张键慧, 等. TS 基因多态性与肿瘤相关研究进展[J]. 河北医药, 2009, 31(24): 3410-3412.]
- [6] Ulrich CM, Bigler J, Velicer CM, et al. Searching expressed sequence tag databases: discovery and confirmation of a common polymorphism in the thymidylate synthase gene[J]. Cancer

- Epidemiol Biomarkers Prev, 2000, 9(12): 1381-1385.
- [7] Mandola MV, Stoehlmacher J, Zhang W, et al. A 6 bp polymorphism in the thymidylate synthase gene causes message instability and is associated with decreased intratumoral TS mRNA levels[J]. Pharmacogenetics, 2004, 14(5): 319-327.
- [8] Dotor E, Cuatrecasas M, Martinez-Iniesta M, et al. Tumor thymidylate synthase 1494del6 genotype as a prognostic factor in colorectal cancer patients receiving fluorouracil-based adjuvant treatment[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(10): 1603-1611.
- [9] Gao CM, Lu JW, Wu JZ, et al. Polymorphism in the 3'-Untranslated region of thymidylate synthase gene and sensitivity of stomach cancer to fluoropyrimidine-based chemotherapy [J]. Lin Chuang Zhong Liu Xue Za Zhi, 2005, 10(6): 580-583. [高长明, 陆建伟, 吴建中, 等. 胸苷酸合成酶基因 3'-UTR 多态性与晚期胃癌化疗敏感度关系的研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 10(6): 580-583.]
- [10] Ruzzo A, Graziano F, Kawakami K, et al. Pharmacogenetic profiling and clinical outcome of patients with advanced gastric cancer treated with palliative chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(12): 1883-1891.
- [11] Zhai X, Gao J, Hu Z, et al. Polymorphisms in thymidylate synthase gene and susceptibility to breast cancer in a Chinese population: a case-control analysis[J]. BMC Cancer, 2006, 6: 138.
- [12] Chang MH, Ahn JS, Lee J, et al. The efficacy of pemetrexed as a third- or fourth-line therapy and the significance of thymidylate synthase expression in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2010, 69(3): 323-329.

[编辑:周永红;校对:刘红武]

• 简讯 •

《肿瘤防治研究》杂志诚聘审稿专家

《肿瘤防治研究》杂志是由中华人民共和国卫生部主管、中国抗癌协会主办的肿瘤医学高级学术期刊,是传播我国肿瘤学领域最新科研成果和学术进展的重要载体,是外界了解我国肿瘤学领域的一个重要窗口。多年来,本刊一直以“百花齐放、百家争鸣”为办刊指导原则,严格执行同行评议制度。本刊审稿专家队伍以编委为主体,由数百位具有较深学术造诣的肿瘤学各专业学者组成,这支高水平的审稿专家队伍对于《肿瘤防治研究》杂志保持学术权威性和领先地位发挥着重要的作用。

为了进一步提高审稿质量,加快审稿速度,提高论文发表时效性,满足广大作者与读者的热切需求,本刊决定面向全国公开遴选肿瘤学领域各学科(专业)审稿专家,使更多有学识、有水平,并热心期刊工作的优秀专家参与到本刊审稿工作中来,从而进一步提高本刊学术质量,更好地发挥《肿瘤防治研究》杂志作为我国肿瘤学领域主流学术期刊应有的作用。凡具备下述条件者,请和我们联系:

1. 学风严谨,关心并支持《肿瘤防治研究》杂志的各项工作;
2. 热心审稿工作并对此项工作有一定了解,有充裕的时间和充沛的精力,能承诺按时反馈审稿意见;
3. 有较深的学术造诣,熟悉并了解肿瘤学相关领域在国内外的现状和发展趋势;
4. 精于科学研究和论文写作,近年来发表过多篇学术论文或主编出版过学术专著;
5. 具有高级技术职称或博士学位;
6. 有相对固定的工作单位,通信方便、快捷,能进行网络审稿。

具备以上条件的肿瘤学各学科专家,请向编辑部索取并填写《肿瘤防治研究杂志审稿专家登记表》,连同个人简历一份,通过电子邮件发送到编辑部邮箱(hongwu1222@126.com),经审查合格后予以确认。

通信地址:武汉武昌卓刀泉南路 116 号《肿瘤防治研究》编辑部 邮政编码:430079

电话/传真:027-87670126

联系人:刘红武 E-mail: hongwu1222@126.com

网址: <http://www.zlfzyj.com>

<http://www.zlfzyj.com.cn>

《肿瘤防治研究》编辑部