

转移性乳腺癌患者原发灶 PARP-1 的表达及与化疗疗效、预后的关系

郑泓斌, 杜彩文

(汕头大学医学院附属肿瘤医院, 广东 汕头 515031)

摘要: [目的] 探讨 PARP-1 的表达与转移性乳腺癌患者预后的关系及 PARP-1 对含铂类方案化疗敏感性的影响。[方法] 收集转移性乳腺癌患者的临床病理资料和肿瘤组织蜡块, 免疫组化方法检测其术前 PARP-1 的表达水平。分析原发灶 PARP-1 表达水平与转移性乳腺癌患者预后及含铂方案化疗疗效的关系。[结果] 转移性乳腺癌患者原发灶 PARP-1 表达阳性率为 73.20%, PARP-1 高表达患者较低表达患者内脏转移部位更广泛 ($P=0.025$)、CXCR4 表达水平高 ($P=0.003$)。PARP-1 高表达者较低表达者含铂化疗敏感性差 ($P=0.000$)。PARP-1 高表达的患者无疾病生存期 (DFS) 和总生存期 (OS) 较低表达者短, 但差异均无统计学意义。[结论] 转移性乳腺癌患者原发灶 PARP-1 蛋白高表达者较低表达者含铂化疗疗效差。

关键词: 乳腺肿瘤; PARP-1; 预后

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2018)02-0155-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.02.A013

Expression of PARP-1 in Primary Tumor of Metastatic Breast Cancer and Its Relation to Therapeutic Effect and Prognosis of Patients

ZHENG Hong-bin, DU Cai-wen

(Cancer Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515031, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the expression of PARP-1 in primary tumor of metastatic breast cancer and its relation to therapeutic effects and prognosis of patients. [Methods] The clinicopathological data of 92 patients with metastatic breast cancer, who received palliative chemotherapy of platinum-containing regimens, were enrolled in the study. The expression of PARP-1 was detected by immunohistochemistry in the primary tumors. The relationship of the expression level of PARP-1 with the therapeutic effects and prognosis of patients were analyzed. [Results] The positive rate of PARP-1 expression was 73.20% in patients with metastatic breast cancer. Patients with higher expression of PARP-1 also had higher expression of CXCR4 ($P=0.003$), and were prone to have more internal organ metastasis than patients with lower expression of PARP-1 ($P=0.025$). Patients with high PARP-1 expression were less sensitive to platinum based chemotherapy than those with low PARP expression ($P=0.000$). Disease free survival (DFS) and overall survival (OS) showed a decreasing trend in patients with high expression of PARP-1 ($P=0.076$ and $P=0.694$). [Conclusion] Higher expression of PARP-1 protein is associated with poorer therapeutic effect to platinum based chemotherapy in patients with metastatic breast cancer.

Key words: breast neoplasms; PARP-1; prognosis

晚期转移性乳腺癌常因化疗耐药而预后较差, 是致患者死亡的主要原因。聚[ADP-核糖]聚合酶 1 (PARP-1) 蛋白已被证实在 DNA 损伤修复、细胞凋亡和维持基因组稳定过程中发挥重要作用, 可能是

参与肿瘤细胞对化疗药物耐药机制的主要基因表达产物之一^[1,2]。本研究通过收集 1996 年 1 月至 2008 年 12 月在汕头大学医学院附属肿瘤医院诊治的、具有完整临床资料的转移性乳腺癌患者病例, 检测转移性乳腺癌原发灶中 PARP-1 的表达情况, 探讨 PARP-1 与转移性乳腺癌临床病理特征、临床预后等方面的关系及 PARP-1 对含铂类方案化疗敏感性的

收稿日期: 2017-03-05; 修回日期: 2017-07-10

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81671750)

通讯作者: 杜彩文, E-mail: dusume@aliyun.com

影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料收集

收集 1996 年 1 月至 2008 年 12 月在汕头大学医学院附属肿瘤医院诊治的复发转移性乳腺癌患者,共 97 例。收集的临床资料包括年龄、月经状态、肿瘤大小、淋巴结转移情况、肿瘤分期、病理组织学类型、转移部位和转移时间,ER、PR、Her-2、CXCR4 表达水平,以及铂类化疗疗效评估。

1.2 治疗方法

97 例复发转移性乳腺癌患者,5 例晚期转移后无法化疗予剔除,余 92 例患者均使用含铂方案进行姑息化疗,其中大部分患者均已使用过紫杉类、蒽环类、抗代谢类等化疗药,如 TA、FEC、吉西他滨、卡培他滨、长春瑞滨等一线二线化疗方案及内分泌治疗后复发进展。本组患者均为三线及以上方案化疗。其中 55 例患者使用铂类单药化疗(卡铂 $400\text{mg}/\text{m}^2$ q3w 或奈达铂 $80\text{mg}/\text{m}^2$ q3w),21 例患者使用卡铂 $300\sim 400\text{mg}/\text{m}^2$ + 长春瑞滨 $25\text{mg}/\text{m}^2$ q3w-q4w 方案化疗,9 例患者使用卡铂 $300\sim 400\text{mg}/\text{m}^2$ + 紫杉醇 $135\sim 175\text{mg}/\text{m}^2$ q3w-q4w 方案化疗,7 例患者使用卡铂 $300\sim 400\text{mg}/\text{m}^2$ + 卡培他滨 $1.0/\text{m}^2$ q3w-q4w 方案化疗。

1.3 随访方法

随访从治疗第 1 天开始计算,末次随访时间至 2012 年 5 月 31 日或患者死亡时间。局部或区域复发指临床或组织学显示同侧乳腺或区域淋巴结复发,远处转移指临床及影像学检查显示有远处转移。总生存时间(OS)指从初始治疗至死亡或末次随访的时间。截止 2012 年 5 月,97 例复发转移性乳腺癌患者中位随访时间为 36.5 个月(1~256 个月),其中 48 例患者死亡。所有患者的中位无疾病进展时间 DFS 为 24 个月,中位总生存时间 OS 为 47 个月。

1.4 免疫组织化学染色

肿瘤组织蜡块由汕头大学医学院附属肿瘤医院提供,置于 -20°C 冰箱中冻存约 1h,随后在切片机上切片(每张厚约 $4\mu\text{m}$),采用 SP 免疫组织化学方法进行染色。单克隆抗体 PARP-1 为 1:300 稀释。生物素标记的山羊抗小鼠二抗及 DAB 显色试剂购自福州迈新生物公司。以 PBS 代替一抗做阴性对照。具

体方法:①常规脱蜡水化:切片置于 60°C 恒温箱烘烤 30min;二甲苯 3 缸,每缸分别浸泡 15min;梯度酒精脱水:100%乙醇 15min,95%乙醇 5min,80%乙醇 5min,70%乙醇 5min,50%乙醇 5min,蒸馏水 10min。②抗原热修复:切片放入柠檬酸溶液(pH6.0)后,在微波炉里高火 5min 沸腾后,再低火加热约 15min,自然冷却至室温。③内源性过氧化物酶的去: $3\% \text{H}_2\text{O}_2$ 处理 20min,蒸馏水水洗,再用 PBS 洗 5min \times 3 次。④非特异性蛋白的封闭:取出切片,水分用滤纸吸干,正常山羊血清滴在组织上,放入湿盒置于室温 20min。⑤一抗孵育:甩去切片上的山羊血清,用滤纸擦干组织周围残留血清,滴加已稀释的 PARP-1 抗体(稀释比 1:300),放入湿盒中 4°C 冰箱过夜。⑥二抗孵育将一抗倒掉,用 PBS 洗 5min \times 3 次;用滤纸吸去周围多余的液体,加入即用型抗体(GK500510A 鼠兔通用) $50\mu\text{l}$ 后放入 37°C 恒温烤箱中 30min,取出切片用 PBS 洗 5min \times 3 次。⑦DAB 显色取蒸馏水 $850\mu\text{l}$,滴加 DAB(按照 A、B、C 顺序)各 $50\mu\text{l}$,配置成 1ml 显色,现配现用。显色 2~3min,光学显微镜下观察,满意后用自来水冲洗,终止显色。⑧苏木素染液复染 5min,盐酸酒精分化 3s。⑨梯度酒精脱水:50%乙醇、70%乙醇、80%乙醇、95%乙醇、100%乙醇各 5min。⑩封片:二甲苯透明 10min,中性树胶封片。

1.5 免疫组化判定标准

PARP-1 抗原阳性物为棕黄色颗粒,PARP-1 表达主要定位于胞核;通过计数在胞核上内有阳性染色的细胞个数进行组织学分析 PARP-1 的表达。结果判定标准:光镜下首先按着色强度分为 4 个等级,无着色记为 0 分,淡黄色记为 1 分,黄色记为 2 分,棕黄色记为 3 分,然后每张切片中选取癌细胞较多的 5 个高倍视野($400\times$),每个视野计数 200 个细胞,按阳性细胞百分比分级计为: $\leq 5\%$ 计为 0 分, $6\%\sim 25\%$ 计为 1 分, $26\%\sim 50\%$ 记为 2 分, $51\%\sim 75\%$ 计为 3 分, $\geq 76\%$ 计为 4 分,最后将两者积分相乘^[3]。

乘积为 0 表示阴性(-):肿瘤细胞异型性明显,胞浆、胞膜及胞核均未见着色。大于 1 为阳性,其中 1~4 表示弱阳性(+):肿瘤细胞异型性明显,部分肿瘤细胞胞核可见浅黄或棕色颗粒沉着。5~8 表示阳性(++):肿瘤异型性,核浆比高,核深染,核分裂易见。 ≥ 9 为强阳性(+++):肿瘤细胞胞核可见深棕色颗粒沉着,胞浆出现浅黄着色。将阴性(-)及弱阳性

(+)定义为低表达,阳性(++)及强阳性(+++)定义为高表达。

1.6 数据处理

采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。计数资料用卡方检验和 Fisher 精确检验。患者生存分析采用 Kaplan-Meier 分析法,生存率组间差异采用 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 认为有统计学差异。

2 结果

2.1 免疫组化结果

97 例转移性乳腺癌患者中 PARP-1 蛋白表达 26 例阴性,71 例阳性,阳性率为 73.20%;其中 32 例 PARP-1 高表达 (32.98%),65 例 PARP-1 低表达 (67.02%)(Figure 1)。

2.2 PARP-1 表达水平与转移性乳腺癌患者临床特征之间的关系

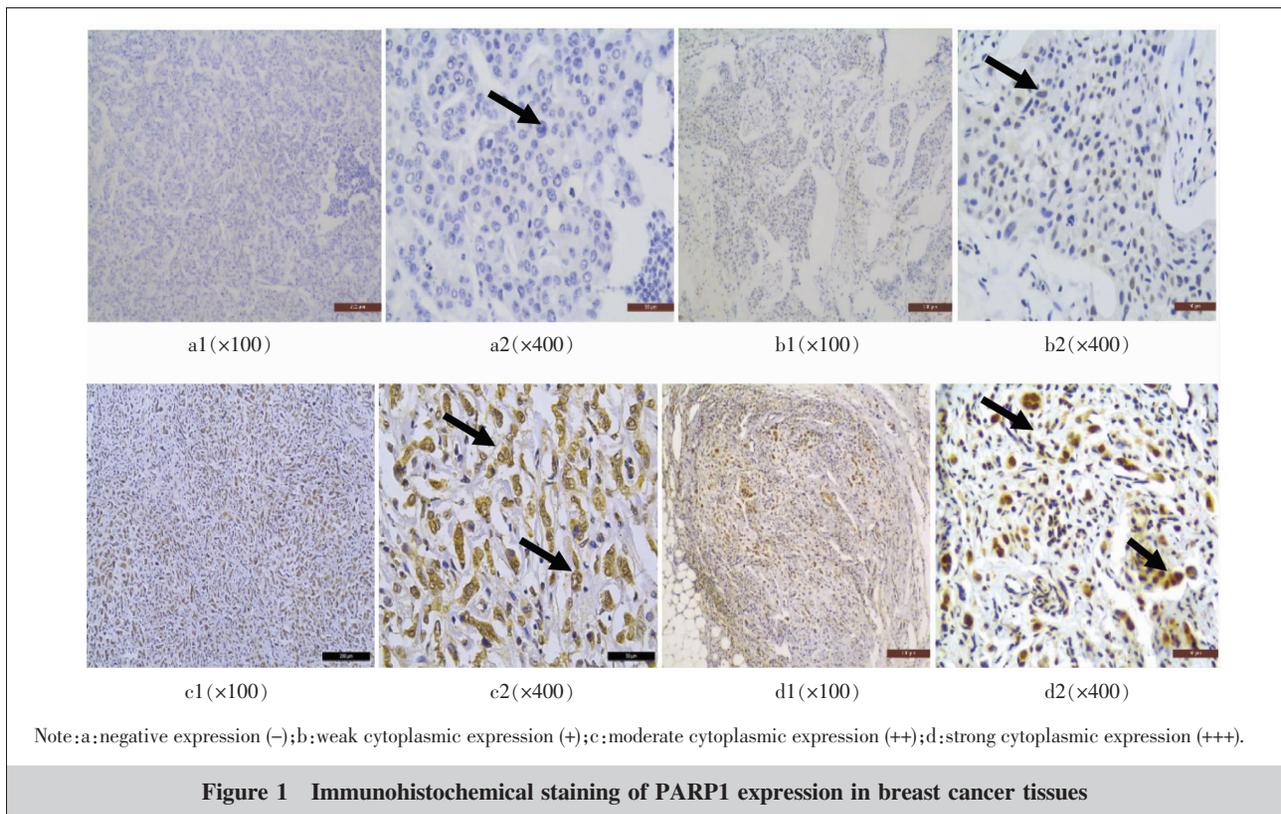
PARP-1 高表达组的患者较低表达组的患者内脏转移部位更广泛($P=0.025$),且 CXCR4 表达水平高($P=0.003$),差异具有统计学意义。而在组织类型、分期、淋巴结转移情况、HER2 及 ER/PR 的表达水平等方面差异无统计学意义(Table 1)。

2.3 PARP-1 的表达水平与转移性乳腺癌含铂化疗疗效关系

剔除 5 例晚期转移后无法化疗,余 92 例患者均使用含铂方案进行姑息化疗。CR 和 PR 定义为铂类药物化疗敏感,SD 和 PD 定义为铂类药物化疗不敏感,CR、PR 之和计算有效率^[4]。PARP-1 低表达组有效率为 65.57%(40 例),其中部分缓解 (PR)35 例 (87.50%),完全缓解 (CR)5 例 (12.50%);PARP-1 高表达者有效率为 9.68%(3 例,均为 PR);PARP-1 高表达者较低表达者含铂化疗有效率低,两者差异具有显著统计学意义($P=0.000$)(Table 2)。

2.4 PARP-1 对转移性乳腺癌 DFS、OS 的影响

截止 2012 年 5 月,97 例复发转移性乳腺癌患者中位随访时间为 36.5 个月,DFS 为 24 个月,中位总生存 OS 为 47 个月。PARP-1 高表达组中位 DFS 为 21 个月,其中 1 年、3 年、5 年 DFS 分别为 81.3%、16.9%、3.13%;PARP-1 低表达组中位 DFS 为 26 个月,其中 1 年、3 年、5 年 DFS 分别为 75.4%、32.4%、17.8%。Log-rank 检验 PARP-1 表达水平对患者 DFS 的影响,差异无统计学意义($P=0.076$)。PARP-1 高表达组中位 OS 为 48 个月,其中 1 年、3 年、5 年 OS 分别为 90.6%、81.3%、43.8%;PARP-1 低表达组中位



OS 为 63 个月, 其中 1 年、3 年、5 年 OS 分别为 93.8%、83.1%、56.9%。Log-rank 检验 PARP-1 表达水平对患者 OS 的影响, 差异无统计学意义 ($P=0.694$) (Table 3、4, Figure 2)。

3 讨论

在晚期转移性乳腺癌的治疗中, 化疗仍是目前主要的治疗手段, 然而, 癌细胞的耐药十分常见, 是导致晚期乳腺癌治疗失败、预后差的主要原因。PARP-1 在 DNA 单链断裂修复、基因组稳定性维持、细胞代谢调控、细胞死亡和增殖调控等过程中起到非常重要的作用。文献表明, PARP-1 的表达与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关, 比如子宫内膜癌、恶性黑色素瘤等, 并且 PARP-1 的表达与肿瘤的分期及患者的预后也有显著的关系^[5]。一项大型研究发现 PARP-1 在乳腺癌中的表达高于正常组, 其基因表达的上调常发生在 ER、PR、HER-2 均阴性的乳腺癌中, 免疫组化结果也证实了这点^[6]。另有研究表明, PARP-1 与肿瘤的恶性程度相关, PARP-1 表达阳性患者较阴性患者对化疗更敏感, 认为可作为临床疗效和预后的一个指标^[7、8]。本文研究显示, PARP-1 高表达的患者 CXCR4 表达水平更高 ($P=0.003$), 且内脏转移部位更广泛 ($P=0.025$)。而在患者年龄、月经状态、家族史、肿瘤组织类型、分期、淋巴结转移情况、HER2 及 ER 或 PR 的表达水平无统计学相关性。多部位内脏转移 (≥ 2 个部位) 患者比单部位内脏转移患者中 PARP-1 高表达者的百分比明显增高。PARP-1 在乳腺癌中表达的情况可能与肿瘤组织代谢旺盛, 产生大量活性氧、一氧化氮、氧自由基等过氧化物, 引起 DNA 断裂, 从而激活 PARP-1 有关^[9]; 肿瘤细胞增殖快, 细胞内常存在较多 DNA 断端, 也可能是 PARP-1 激活的原因之一^[10]; 并且 PARP-1 作为 T 细胞因 4 (TCF-4)/ β -连环蛋白 (β -catenin)

Table 1 Relationship between PARP-1 and clinical characteristics

Factors	N	PARP-1		High expression rate(%)	χ^2	P
		Low expression	High expression			
Lymphatic metastasis						
Yes	72	48	24	33.33	0.015	0.093
No	25	17	8	32.00		
TNM staging					0.006	1.000
I ~ II	37	25	12	32.43		
III	48	31	17	35.42		
IV	12	9	3	25.00		
Histological types					0.018	0.894
Invasive ductal carcinom	75	50	25	33.33		
Others	22	15	7	31.82		
CXCR4					10.517	0.003
Low expression	47	39	8	17.02		
High expression	50	26	24	48.00		
ER/PR					0.163	0.686
Positive	64	42	22	34.38		
Negative	33	23	10	30.30		
Metastatic sites					5.009	0.025
1	46	36	10	21.74		
≥ 2	51	29	22	43.14		
HER2					0.043	0.836
Positive	41	27	14	29.27		
Negative	56	38	18	30.36		

Table 2 Relationship between PARP-1 and cisplatin-based chemotherapy response in advanced breast cancer patients

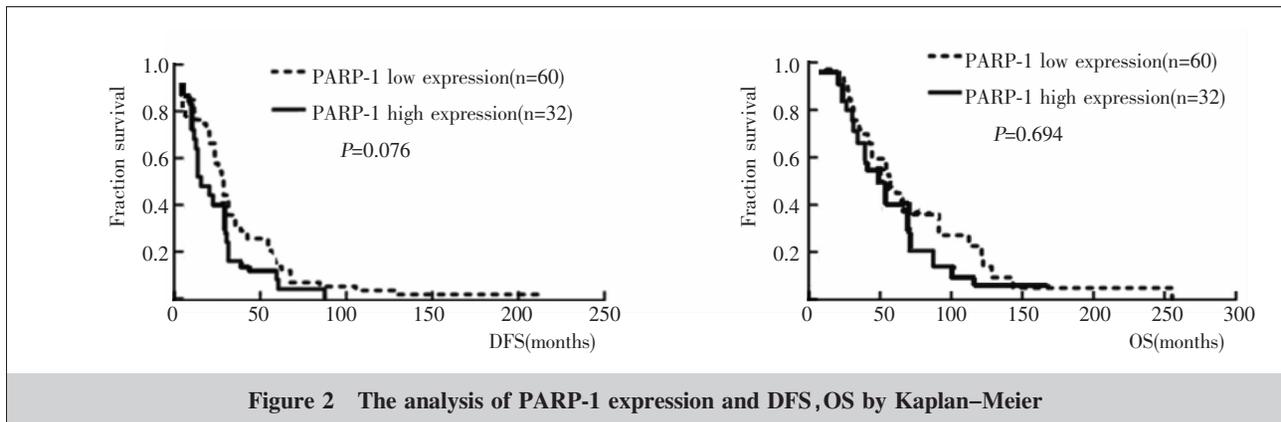
PARP-1	Effective	Non-effective	Total	Effective rate(%)	χ^2	P
Low expression	40	21	61	65.57	25.789	0.000
High expression	3	28	31	9.68		
Total	43	49	92	46.74		

Table 3 PARP-1 expression and disease free survival(DFS)

PARP-1	Median DFS (m)	Survival rate(%)			χ^2	P
		1 year	3 years	5 years		
High expression	21	81.3	16.9	3.13	3.684	0.076
Low expression	26	75.4	32.4	17.8		

Table 4 PARP-1 expression and overall survival(OS)

PARP-1	Median OS (m)	Survival rate(%)			χ^2	P
		1 year	3 years	5 years		
High expression	48	90.6	81.3	43.8	0.484	0.694
Low expression	63	93.8	83.1	56.9		



复合物的共活化因子参与了肿瘤的发生^[11]。

本文关于 PARP-1 对转移性乳腺癌铂类化疗疗效相关性研究结果显示,PARP-1 高表达患者的化疗敏感率(CR+PR)为 9.68%(3 例),而 PARP-1 低表达组患者的化疗敏感率为 65.57%(40 例),两者之间差异具有显著统计学意义($P=0.000$)。PARP-1 基因的缺失使细胞 DNA 对损伤因子易感,可能参与肿瘤的发生,体内体外的研究已初步提示抑制 PARP-1 可以降低修复功能,从而增强放疗和化疗对肿瘤的治疗效果^[12,13]。另一项研究^[14]发现 PARP-1 蛋白的表达可能是导致舌鳞癌对化疗敏感性下降的一个重要因素,而下调 PARP-1 的表达水平可以提高其对铂类为主化疗方案的敏感性。相反,国外一项研究^[15]结果显示 PARP-1 的过表达对紫杉类/蒽环类化疗方案敏感,其病理缓解率是 PARP-1 阴性患者的 3 倍,提示 PARP-1 是预测紫杉类/蒽环类新辅助化疗疗效的一个指标。我们分析结论的不一致,是由于样本的差异,病例数不同,采用了不同的化疗方案,标本 IHC 检测结果判定存在主观性以及不同种类的癌对损伤类药物反应不同,且各研究划定的 PARP-1 阳性界值不统一有关。这就提示我们为了准确的预测状态对化疗疗效影响,大样本多中心的前瞻性研究是必需的。

同时,本研究所有患者中位 DFS 为 24 个月,其中 PARP-1 高表达组为 21 个月,PARP-1 低表达组为 26 个月 ($P=0.076$)。中位 OS 为 47 个月,其中 PARP-1 高表达组为 48 个月,PARP-1 低表达组为 63 个月 ($P=0.694$)。高表达 PARP-1 的患者无疾病生存期更短,总生存期有下降的趋势,但两组差异均不具有统计学意义。Anderson 等^[16]进行的一项回顾性分析 2485 例乳腺癌患者 PARP-1 mRNA 表达与预

后的关系,Meta 分析结果显示 PARP-1 的表达是影响无转移生存的预后因素。目前,PARP-1 耐药机制、PARP-1 表达与乳腺癌预后更多体现于 TNBC 的研究中,研究发现具有 BRCA 失活特征(BRCAness)的乳腺癌可从 PARP-1 抑制剂中获益。由于同源重组修复障碍不仅存在 TNBC 中,其他类型乳腺癌中也存在^[17]。这就使得三阴性乳腺癌及非三阴性乳腺癌中均有从 PARP-1 抑制剂中获益的可能。

综上所述,转移性乳腺癌患者原发灶 PARP-1 蛋白高表达者较低表达者其 CXCR4 表达水平更高,内脏转移部位更广泛,且 PARP-1 蛋白高表达者较低表达者含铂化疗疗效差。

参考文献:

- [1] Zhu Q, Han SX, Zhou CY, et al. Autoimmune response to PARP and BRCA1/BRCA2 in cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(13): 11575-11584.
- [2] Shoeib T, Sharp BL. Interactions of oxaliplatin with the cytoplasmic thiol containing ligand glutathione [J]. *Metalomics*, 2012, 4(12): 1308-1320.
- [3] Hao L, Zhang C, Qiu Y, et al. Recombination of CXCR4, VEGF, and MMP-9 predicting lymph node metastasis in human breast cancer[J]. *Cancer Lett*, 2007, 253(1): 34-42.
- [4] Bahri S, Chen JH, Mehta RS, et al. Residual breast cancer diagnosed by MRI in patients receiving neoadjuvant chemotherapy with and without bevacizumab[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(6): 1619-1628.
- [5] Miyasaka A, Oda K, Ikeda Y, et al. Anti-tumor activity of olaparib, a poly(ADP-ribose) polymerase(PARP) inhibitor, in cultured endometrial carcinoma cells[J]. *BMC Cancer*, 2014, 13(14): 179-191.
- [6] Koziol M, Puskulluoglu M, Zygulska A. PARP inhibitors

- and their role in the therapy of triple-negative metastatic breast cancer[J]. *Przegl Lek*, 2012, 69(6):265-270.
- [7] Aiad HA, Kandil MA, El-Tahmody MA, et al. The prognostic and predictive significance of PARP-1 in locally advanced breast cancer of Egyptian patients receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2015, 23(8):571-579.
- [8] Marques M, Beauchamp MC, Fleury H, et al. Chemotherapy reduces PARP1 in cancers of the ovary: implications for future clinical trials involving PARP inhibitors[J]. *BMC Med*, 2015, 13:217-233.
- [9] Mazzotta A, Partipilo G, De Summa S, et al. Nuclear PARP1 expression and its prognostic significance in breast cancer patients[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(5):6143-6153.
- [10] Barboro P, Ferrari N, Capaia M, et al. Expression of nuclear matrix proteins binding matrix attachment regions in prostate cancer. PARP-1: new player in tumor progression[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(7):1574-1586.
- [11] Wu XL, Deng GC, Li M, et al. Wnt/ β -Catenin signaling reduces Bacillus Calmette-Guerin-induced macrophage necrosis through a ROS-mediated PARP/AIF-dependent pathway[J]. *BMC Immunol*, 2015, 16:16-25.
- [12] Arlene LO, Lianne E, Vriend M, et al. Sensitizing thermochemotherapy with a PARP1-inhibitor[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10):16303-16312.
- [13] Lin L, Zhang YD, Chen ZY, et al. The clinicopathological significance of miR-149 and PARP-2 in hepatocellular carcinoma and their roles in chemo/radiotherapy[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9):12339-12346.
- [14] Domagala P, Huzarski T, Lubinski J, et al. PARP-1 expression in breast cancer including BRCA1-associated, triple negative and basal-like tumors: possible implications for PARP-1 inhibition therapy[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 127(3):861-869.
- [15] Tang SC, Shehata N, Chernenko G, et al. Expression of BAG-1 in invasive breast carcinomas[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(6):1710-1719.
- [16] Anderson LR, Sutherland RL, Butt AJ. BAG-1 overexpression attenuates luminal apoptosis in MCA-10A mammary epithelial cells through enhanced RAF-1 activation[J]. *Oncogene*, 2010, 29(4):527-538.
- [17] Ferraris DV. Evolution of poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) inhibitors from concept to clinic[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(12):4561-4584.

《中国肿瘤》《肿瘤学杂志》联合征订征稿启事

《中国肿瘤》杂志由国家卫生和计划生育委员会主管,中国医学科学院、全国肿瘤防治研究办公室主办,中国肿瘤医学综合类科技月刊,中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊、中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊(ISSN 1004-0242 CN11-2859/R),大16开,80页,单价8元,全年96元,邮发代号:32-100。主编赫捷院士。以交流肿瘤防治经验,推广肿瘤科技成果,促进肿瘤控制事业的发展为宗旨。紧扣肿瘤控制主题,尤其在肿瘤预防、流行病学方面独树一帜。每期刊出相应专题报道,配有癌情监测、防治工作、医院管理、研究进展、论著等栏目,已成为社会各方了解我国肿瘤防控工作进展和动态的重要论坛。

《肿瘤学杂志》为面向全国肿瘤学术类科技月刊,中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊(ISSN 1671-170X CN 33-1266/R),大16开,80页,单价8元,全年96元,邮发代号:32-37。由浙江省卫生和计划生育委员会主管,浙江省肿瘤医院和浙江省抗癌协会联合主办,报道我国肿瘤学术研究领域的新技术、新成果和新进展,刊登肿瘤临床与基础类学术论文,报道重点为常见恶性肿瘤诊治研究,指导临床实践和科研。公平、公正,择优录用稿件,好稿快发。当地邮局订阅,漏订者可向编辑部补订。

两刊地址:浙江省杭州市拱墅区半山东路1号(310022) 咨询电话和传真:0571-88122280

两刊网址:<http://www.chinaoncology.cn>