

雌激素受体阳性乳腺癌中长链非编码 RNA 与他莫昔芬耐药关系的研究进展

梁国华, 张清媛, 赵文辉

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是非编码 RNA 的一个大类,其在多种肿瘤中异常表达。近年来,不少研究发现 lncRNA,如 ROR、HOTAIR、UCA1、BCAR4,在雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌的他莫昔芬耐药中发挥了重要作用。因此,了解 lncRNA 在他莫昔芬耐药中的生物学机制具有重要的临床意义。该文就 lncRNA 与 ER+乳腺癌他莫昔芬耐药的相关研究展开综述,为 ER+乳腺癌他莫昔芬耐药的预防及治疗提供新思路。

关键词:雌激素受体(ER);乳腺癌;他莫昔芬;耐药;长链非编码 RNA

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2018)09-0690-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.09.A010

Research Progress on Relationship Between LncRNA and Tamoxifen Resistance in ER Positive Breast Cancer

LIANG Guo-hua, ZHANG Qing-yuan, ZHAO Wen-hui

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: Long non-coding RNA (lncRNA) is a large class of non-coding RNA, which is abnormal in multiple tumors. In recent years, many studies have found that lncRNAs, such as ROR, HOTAIR, UCA1 and BCAR4, play an important role in drug resistance of tamoxifen in ER+ breast cancer. Therefore, it is of great clinical significance to understand the biological mechanism of lncRNA in tamoxifen resistance. In this article, the related studies of lncRNA and tamoxifen resistance in ER+ breast cancer are reviewed to provide new thoughts to the prevention and treatment for ER+ breast cancer with tamoxifen resistance.

Key words: estrogen receptor (ER); breast cancer; tamoxifen; resistance; long non-coding RNA (lncRNA)

乳腺癌是威胁我国妇女健康的主要恶性肿瘤之一,其病因复杂,与遗传、激素、生殖、营养、环境等有关,近 10 年乳腺癌病死率呈上升趋势^[1]。雌激素受体(estrogen receptor positive, ER)阳性(ER+)和/或孕激素受体(progesterone receptor, PR)阳性(PR+)乳腺癌约占所有乳腺癌的 75%,内分泌治疗是 ER+和/或 PR+乳腺癌的有效治疗方式之一^[2],他莫昔芬广泛应用于内分泌治疗已 40 多年,明显延长了 ER+乳腺癌患者的生存期^[3]。然而,他莫昔芬耐药导致的 ER+乳腺癌复发和死亡严重影响着患者的预后^[4]。多种长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)异常表达于 ER+乳腺癌他莫昔芬耐药细胞中,探索异

常表达的 lncRNA 并以其为治疗靶点,为 ER+乳腺癌他莫昔芬耐药患者带来新的希望。

1 LncRNA 与肿瘤耐药

LncRNA 是一类转录本长度超过 200nt、不编码蛋白质但具有生物学功能的 RNA^[5],其正常生理功能包括:参与 X 染色体沉默、基因组印记及染色质修饰、转录激活、转录干扰、核内运输等多种重要的调控过程^[6],lncRNA 在包括肿瘤的多种疾病中也存在异常表达^[7]。有研究表明,lncRNA 与胃癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌等多种实体瘤的发生、发展、转移及治疗相关^[8,9]。最近的研究表明一些 lncRNA 与 ER+乳腺癌的他莫昔芬耐药相关^[10]。LncRNA 在他

收稿日期:2018-04-27;修回日期:2018-07-04

通讯作者:赵文辉, E-mail: zhaowenhui1977@163.com

莫昔芬耐药的作用机制主要涉及以下几个方面:① lncRNA 可能通过激活细胞内 PI3K/AKT/mTOR 生长信号通路参与 ER+乳腺癌他莫昔芬耐药;② lncRNA 调控细胞凋亡相关蛋白抑制 ER+乳腺癌细胞凋亡;③ lncRNA 能够促进肿瘤细胞上皮-间质转化。既往他莫昔芬耐药研究主要集中在蛋白质水平,但蛋白质编码基因仅占基因组 2%左右,不能完全解释他莫昔芬耐药机制的复杂性。由于非编码基因约占基因组 98%,多个研究团队利用 lncRNA 芯片,在 ER+乳腺癌他莫昔芬耐药细胞 MCF-7R (Michigan Cancer Foundation Resistance, MCF-7R) 和 MCF-7 中针对 lncRNA 表达进行分析,发现多个差异表达的 lncRNA。因此 lncRNA 可能成为探索逆转 ER+乳腺癌他莫昔芬耐药的分子靶点,从而提高他莫昔芬耐药患者的临床获益率。

2 lncRNA 与 ER+乳腺癌他莫昔芬耐药机制

2.1 lncRNA HOTAIR

HOX 转录反义 RNA (HOX anti-sense intergenic RNA, HOTAIR) 位于 12 号染色体,其长度为 2.2kb,由 HOXC 位点的反义链转录而来,是首个被发现具有反式调节基因转录作用的 lncRNA^[11]。现已证明其与多梳抑制复合体 2 相互作用,重排染色质状态,诱发癌症转移且可以作为独立的预后预测因子参与促进肿瘤的增殖、侵袭、迁移。Xu 等^[12]研究发现,与他莫昔芬治疗前的原发 ER+乳腺癌组织相比,HOTAIR 在他莫昔芬耐药的 ER+乳腺癌组织中显著上调。HOTAIR 受到 ER 直接抑制,其上调促进了配体不依赖的 ER 激活,从而导致他莫昔芬耐药。HOTAIR 的过度表达能够促进 ER+乳腺癌细胞的增殖,相反,HOTAIR 敲除能够抑制他莫昔芬耐药细胞的增长。此外,通过克隆形成实验证实,HOTAIR 基因敲除对他莫昔芬耐药细胞的集落形成有明显的抑制作用,进一步支持 HOTAIR 在介导他莫昔芬耐药细胞生长中的作用。Nagini 等^[13]证实:HOTAIR 升高与 ER+乳腺癌预后差有关,HOTAIR 在 ER+乳腺癌中高表达可以促进细胞的上皮-间质转化及转移,上皮-间质转化在肿瘤多药耐药中的重要作用提示该通路可能参与肿瘤耐药,其导致他莫昔芬耐药的

机制仍需进一步深入研究^[14]。由此证明,HOTAIR 在 ER+乳腺癌的发生和耐药性发展过程中,起着至关重要的作用,它作为一种有用的生物标志物和潜在治疗靶点具有很大的潜力。

2.2 lncRNA UCA1

尿路上皮癌 1 (urothelial carcinoma associated 1, UCA1) 是一种最初在膀胱癌中发现的 lncRNA,位于人类染色体 19p13.12,总长 1439bp,包含 3 个外显子和 2 个含多个终止密码子的内含子,没有保守的长开放阅读框(ORF)。研究表明 lncRNA UCA1 在多种肿瘤中过表达,并与药物如:顺铂、吉西他滨、氟尿嘧啶、他莫昔芬、伊马替尼和 EGFR-TKIs 等的治疗耐药显著相关。进一步研究证实,敲除 lncRNA UCA1 基因可恢复肿瘤对药物的敏感性。Li 等^[15]发现 ER+乳腺癌细胞他莫昔芬耐药后,UCA1 表达上调且呈 HIF1 α 依赖性,UCA1 上调后发挥分子海绵功能吸附 miR-18a,miR-18a 是低氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF1 α) 的负调节因子,通过 miR-18a-HIF1 α 反馈环可以进一步增强 lncRNA UCA1 的表达。UCA1 上调和 miR-18a 下调均导致 ER+乳腺癌细胞获得他莫昔芬耐药。由此证明,lncRNA UCA1 基因敲除或以 miR-18a-HIF1 α 反馈环为靶点的抑制可以恢复他莫昔芬的敏感性(Figure 1)。Liu 等^[16]研究发现 lncRNA UCA1 基因促进 ER+乳腺癌细胞 Wnt/ β -catenin 信号传导,已有证据表明,Wnt/ β -catenin 信号与 ER 信号密切相关^[17,18],wnt/ β -catenin 信号通路激活可以维持乳腺癌细胞干细胞样特征,促进其增殖及存活而不进入分化,使其对包括他莫昔芬在内的多种药物耐药^[19,20]。相反,敲除 UCA1 基因通过抑制 ER+乳腺癌细胞 Wnt/ β -catenin 信号传导可以促进他莫昔芬诱导乳腺癌细胞凋亡而增强他莫昔芬的敏感性。Wang 等^[21]同样证实 lncRNA UCA1 敲除可以恢复他莫昔芬等在内的药物敏感性。已有研究报告指出,UCA1 的上调可导致多种类型的癌细胞激活 AKT/mTOR 通路^[22,23]。抑制 AKT/mTOR 通路被认为是克服 ER+乳腺癌细胞他莫昔芬耐药性的有效策略^[24,25]。Luo 等^[26]研究证实,mTOR 抑制剂雷帕霉素在他莫昔芬作用下可明显抑制 UCA1 对人乳腺癌细胞 MCF-7 的刺激作用,提示 UCA1 通过激活 mTOR 信号通路,部分降低了 ER+乳腺癌细胞对他莫昔芬的敏感性。相反,抑制 mTOR 信号通

路可以增强 ER+乳腺癌细胞对他莫昔芬的敏感性。由此得出, *UCA1* 基因敲除, 可以恢复他莫昔芬敏感性, 因此深入研究 *UCA1* 将会提高他莫昔芬的临床获益率。

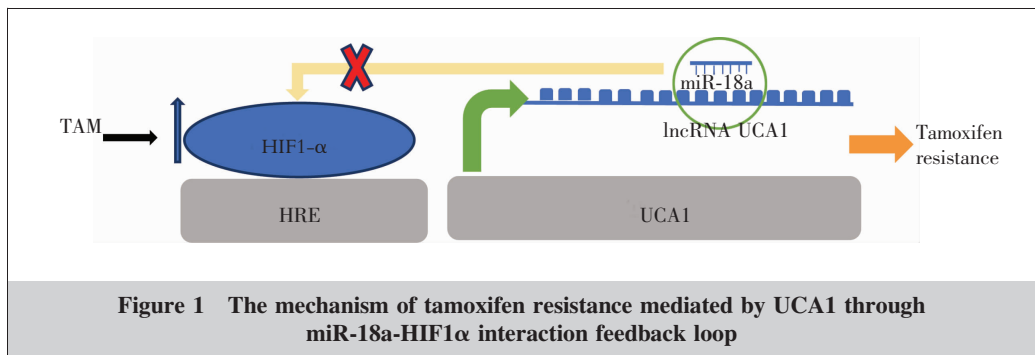


Figure 1 The mechanism of tamoxifen resistance mediated by UCA1 through miR-18a-HIF1 α interaction feedback loop

2.3 LncRNA ROR

LncRNA ROR (ROR, 重编程调节器) 长度为2.6kb, 由4个外显子组成, 通过亚细胞定位于18号染色体^[27]。Hou等^[28]揭示 LncRNA ROR 在乳腺癌中上调, 通过触发上皮-间质转化, 促进乳腺癌发生和转移。Zhang等^[29]证实 ROR 表达与他莫昔芬耐药性呈正相关, ROR 的表达越高, 越易发生他莫昔芬耐药。Zhang等^[29]通过实验研究发现: 在天然他莫昔芬耐药 ER+乳腺癌细胞系 (MDA-MB-231) 中, LncRNA ROR 下调可能通过增加 miR-205 的表达, 抑制 ZEB 1 和 ZEB 2 的表达, 抑制 ER+乳腺癌细胞的上皮-间质转化, 增强 ER+乳腺癌细胞对他莫昔芬的敏感性进而影响 ER+乳腺癌细胞的他莫昔芬耐药性。Li等^[30]发现 LncRNA ROR 下调会抑制 ER+乳腺癌的发生和发展且通过实验研究表明: 抑制 LncRNA ROR 可以通过诱导 ER+乳腺癌细胞的自噬来逆转对他莫昔芬的耐药性。深入了解与 LncRNA ROR 功能相关的分子机制, 可能有助于识别新的靶点, 以保护 ER+乳腺癌患者抵抗他莫昔芬耐药性。

2.4 LncRNA BCAR-4

乳腺癌抗雌激素抵抗4 (breast cancer anti-estrogen resistance 4, BCAR4) 的编码区有121个氨基酸, 其蛋白质含量较小, 为13 kD。多个研究发现 BCAR4 可作为逆转他莫昔芬耐药的新兴靶点。Godinho等^[31]表明 BCAR4 可能是 ERBB 3 的配体, 激活 ERBB 2 和 ERBB 3。BCAR4 过表达诱导 ERBB 2、ERBB 3 强磷酸化, 同时 Wright等^[32]证实 ERBB 2 的过度表达或扩增可预测他莫昔芬治疗失败, 因此 BCAR4 高表达的 ER+乳腺癌他莫昔芬治疗长期受益的可能性降低。换言之, 敲除 *BCAR4* 基因可通过下调 ERBB 信号传导而增加他莫昔芬治疗的临床获益率。Godinho等^[33]研究证明 *BCAR4* 是一

种具有致癌潜能的基因, 可将 ER+乳腺癌细胞转化为雌激素不依赖、抗雌激素耐药的细胞。BCAR 4 表达与 ESR 1 的表达一致, 但诱导的他莫昔芬耐药与 ESR 1 功能无关。因此, BCAR4 作为逆转他莫昔芬耐药的靶点具有很大的临床潜力。

2.5 其他 lncRNAs

在 ER+乳腺癌他莫昔芬耐药与 LncRNA 的研究中, Li等^[34]分析了超保守的 ER+乳腺癌相关 LncRNAs (uc.26, uc.41, uc.44, uc.48, uc.51, uc.57, uc.64, uc.250) 在 MCF-7 和 MCF-7R 细胞系中的表达, 观察到 MCF-7R 细胞系中的 uc.57 表达低于 MCF-7 细胞系, 提示 ER+乳腺癌细胞中 uc.57 低表达与他莫昔芬耐药有关, 相反上调 uc.57 可以降低 ER+乳腺癌细胞对他莫昔芬的耐药性。uc.57 可下调 B 细胞淋巴瘤/白血病 11A (B-cell lymphoma/leukemia 11A, BCL11A), Li等^[34]观察到 MCF-7R 细胞系中 BCL11A 相关 mRNA 和蛋白水平高于 MCF-7 细胞系。PI3K/AKT 和 MAPK 信号通路在他莫昔芬耐药中的活性是由 uc.57/BCL11A 介导的, uc.57 对 BCL11A 的调控作用决定了 MCF-7R 细胞系对他莫昔芬的耐药性, 因此 Uc.57 与 *BCL11A* mRNA 结合, 抑制 *BCL11A* mRNA 的表达, 从而抑制 PI3K/AKT 和 MAPK 信号通路的活化。因此, uc.57 和 BCL11A 是治疗他莫昔芬耐药 ER+乳腺癌的潜在生物标志物。Huang等^[35]研究结果表明肺癌转移相关转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT-1) 在原发性乳腺癌中过表达, 并促进乳腺癌细胞的增殖。Tamen 首次发现 MALAT 1 在乳腺癌中的表达与 ER 及其靶基因相关, 为 MALAT 1 功能的研究以及 MALAT 1 与他莫昔芬耐药提供了新的视角。Niknaf等^[36]证明 DSCAM-AS1 介导肿瘤的进展和他莫昔芬的耐药, 在他莫昔芬耐药 MCF-7R 细

胞系中,DSCAM-AS1 表达显著上调。敲除 *DSCAM-AS1* 后,细胞对他莫昔芬耐药性减弱,并鉴定核糖体蛋白 hnRNPL 是参与 *DSCAM-AS1* 作用机制的一种相互作用的蛋白。Cai 等^[37]通过研究表明,与他莫昔芬敏感细胞相比,他莫昔芬耐药细胞显示出更高水平的 *CTCA2* 表达。*CTCA2* 基因敲除可以抑制他莫昔芬耐药细胞的增殖,并诱导凋亡。此外,*CCAT2* 的敲除提高了耐药细胞对他莫昔芬的敏感性。

3 小结及展望

近年来随着对 lncRNA 与肿瘤关系的逐步认识,发现其涉及肿瘤细胞生命活动的诸多方面,包括:肿瘤发生、发展、复发、转移、耐药等过程。ER+乳腺癌他莫昔芬耐药,直接影响患者预后,因此明确 ER+乳腺癌他莫昔芬耐药发生机制,探索降低甚至逆转 ER+乳腺癌他莫昔芬耐药的分子靶点,提升他莫昔芬疗效,是目前 ER+乳腺癌治疗领域面临的重要挑战。尽管多数 lncRNA 的功能及其作用机制还未被认知,但很多研究表明 lncRNA 可以作为新的 ER+乳腺癌他莫昔芬耐药患者的生物标志物及作用靶点,随着研究的不断深入,不但发现 *ROR*、*HOTAIR*、*UCA1*、*CCAT2*、*DSCAM-AS1* 可以增强他莫昔芬耐药细胞生长,而且近期研究表明 *LINC00894-002* 可以抑制他莫昔芬耐药细胞生长,为逆转他莫昔芬耐药提供了可能。虽然与他莫昔芬耐药相关的 lncRNA 被发现得越来越多,但是其确切的机制研究仍处于初级阶段,lncRNA 能否作为降低甚至逆转乳腺癌他莫昔芬耐药的分子靶点仍然需要探索及深入研究。但是 lncRNA 研究为破解他莫昔芬耐药提供了新的可能。

参考文献:

- [1] Chen W,Zheng R,Baade PD,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
- [2] Fan L,Strasser-Weippl K,Li JJ,et al. Breast cancer in China[J]. Lancet Oncol,2014,15(7):e279-e289.
- [3] Polychemotherapy for early breast cancer:an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group[J]. Lancet,1998,352(9132):930-942.
- [4] Ring A,Dowsett M. Mechanisms of tamoxifen resistance [J]. Endocr Relat Cancer,2004,11(4):643-658.
- [5] Ponting CP,Oliver PL,Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. Cell,2009,136(4):629-641.
- [6] Wilusz JE,Sunwoo H,Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world [J]. Genes Dev, 2009,23(13):1494-1504.
- [7] Martens-Uzunova ES,Böttcher R,Croce CM,et al. Long noncoding RNA in prostate,bladder,and kidney cancer[J]. Eur Urol,2014,65(6):1140-1151.
- [8] Haemmerle M,Gutschner T. Long non-coding RNAs in cancer and development:where do we go from here?[J]. Int J Mol Sci,2015,16(1):1395-1405.
- [9] Di GF,Capaccioli S,Lulli M. A pathophysiological view of the long non-coding RNA world [J]. Oncotarget,2014,5 (22):10976-10996.
- [10] Hayes EL,Lewis-Wambi JS. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer:an overview of the proposed roles of noncoding RNA[J]. Breast Cancer Res,2015,17:40.
- [11] Gupta RA,Shah N,Wang KC,et al. Long non-coding RNA *HOTAIR* reprograms chromatin state to promote cancer metastasis[J]. Nature,2010,464(7291):1071-1076.
- [12] Xue X,Yang YA,Zhang A,et al. LncRNA *HOTAIR* enhances ER signaling and confers tamoxifen resistance in breast cancer[J]. Oncogene,2016,35(21):2746-2755.
- [13] Nagini S. Breast cancer:current molecular therapeutic targets and new players [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2017,17(2):152-163.
- [14] Matouk IJ,Raveh E,Abu-lail R,et al. Oncofetal H19 RNA promotes tumor metastasis [J]. Biochim Biophys Acta,2014,1843(7):1414-1426.
- [15] Li X,Wu Y,Liu A,et al. Long non-coding RNA *UCA1* enhances tamoxifen resistance in breast cancer cells through a miR-18a-HIF1 α feedback regulatory loop [J]. Tumour Biol,2016,37(11):14733-14743.
- [16] Liu H,Wang G,Yang L,et al. Knockdown of long non-coding RNA *UCA1* increases the tamoxifen sensitivity of breast cancer cells through inhibition of Wnt/ β -catenin pathway[J]. PLoS One,2016,11(12):e0168406.
- [17] Gao Y,Huang E,Zhang H,et al. Crosstalk between Wnt/ β -catenin and estrogen receptor signaling synergistically promotes osteogenic differentiation of mesenchymal progenitor cells[J]. PLoS One,2013,8(12):e82436.
- [18] Kouzmenko AP,Takeyama K,Ito S,et al. Wnt/ β -catenin and estrogen signaling converge in vivo [J]. J Biol Chem,2004,279(39):40255-40258.
- [19] Czerwinska P,Kaminska B. Regulation of breast cancer stem cell features [J]. Contemp Oncol (Pozn),2015,19

- (1A):A7-A15.
- [20] Cui J, Jiang W, Wang S, et al. Role of Wnt/beta-catenin signaling in drug resistance of pancreatic cancer [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(17):2464-2471.
 - [21] Wang H, Guan Z, He K, et al. LncRNA UCA1 in anti-cancer drug resistance[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38):64638-64650.
 - [22] Cheng N, Cai W, Ren S, et al. Long non-coding RNA UCA1 induces non-T790M acquired resistance to EGFR-TKIs by activating the AKT/mTOR pathway in EGFR-mutant non-small cell lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(27):23582-23593.
 - [23] Li Z, Li X, Wu S, et al. Long non-coding RNA UCA1 promotes glycolysis by upregulating hexokinase 2 through the mTOR-STAT3/microRNA143 pathway [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(8):951-955.
 - [24] Block M, Gründker C, Fister S, et al. Inhibition of the AKT/mTOR and erbB pathways by gefitinib, perifosine and analogs of gonadotropin-releasing hormone I and II to overcome tamoxifen resistance in breast cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(5):1845-1854.
 - [25] Karthik GM, Ma R, Lövrot J, et al. mTOR inhibitors counteract tamoxifen-induced activation of breast cancer stem cells[J]. *Cancer Lett*, 2015, 367(1):76-87.
 - [26] Wu C, Luo J. Long non-coding RNA (lncRNA) urothelial carcinoma-associated 1(UCA1) enhances tamoxifen resistance in breast cancer cells via inhibiting mTOR signaling pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22:3860-3867.
 - [27] Zhang A, Zhou N, Huang J, et al. The human long non-coding RNA-ROR is a p53 repressor in response to DNA damage[J]. *Cell Res*, 2013, 23(3):340-350.
 - [28] Hou P, Zhao Y, Li Z, et al. LncRNA-ROR induces epithelial-to-mesenchymal transition and contributes to breast cancer tumorigenesis and metastasis [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5:e1287.
 - [29] Zhang HY, Liang F, Zhang JW, et al. Effects of long non-coding RNA-ROR on tamoxifen resistance of breast cancer cells by regulating microRNA-205 [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79(2):327-337.
 - [30] Li Y, Jiang B, Zhu H, et al. Inhibition of long non-coding RNA ROR reverses resistance to tamoxifen by inducing autophagy in breast cancer [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6):1010428317705790.
 - [31] Godinho MF, Sieuwerts AM, Look MP, et al. Relevance of BCAR4 in tamoxifen resistance and tumour aggressiveness of human breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(8):1284-1291.
 - [32] Wright C, Nicholson S, Angus B, et al. Relationship between c-erbB-2 protein product expression and response to endocrine therapy in advanced breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 1992, 65(1):118-121.
 - [33] Godinho M, Meijer D, Setyono-Han B, et al. Characterization of BCAR4, a novel oncogene causing endocrine resistance in human breast cancer cells [J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(7):1741-1749.
 - [34] Zhang CH, Wang J, Zhang LX, et al. Shikonin reduces tamoxifen resistance through long non-coding RNA uc.57[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(51):88658-88669.
 - [35] Huang NS, Chi YY, Xue JY, et al. Long non-coding RNA metastasis associated in lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1) interacts with estrogen receptor and predicted poor survival in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(25):37957-37965.
 - [36] Niknafs YS, Han S, Ma T, et al. The lncRNA landscape of breast cancer reveals a role for DSCAM-AS1 in breast cancer progression[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:12791.
 - [37] Cai Y, He J, Zhang D. Suppression of long non-coding RNA CCAT2 improves tamoxifen-resistant breast cancer cells' response to tamoxifen[J]. *Mol Biol (Mosk)*, 2016, 50(5):821-827.

致作者/通讯作者

本刊对所有来稿不收任何形式的审稿费,同行评议审稿费用由本刊承担。来稿刊登后即给作者/通讯作者通过邮局,以印刷品挂号形式寄赠当期杂志2册,如未能及时收到,请登录 <http://www.chinaoncology.cn> 在所在杂志页面信息公告栏目中查询该期杂志作者邮寄名单,凭“挂刷号”可在当地邮局查询。因办刊经费困难,从2016年起稿酬改为给作者/通讯作者寄赠当期杂志以后的12期杂志或合订本,每期1册。在此期间,如您的邮寄地址有变化,请及时联系本刊:QQ:729586420,电话/传真:0571-88122280, E-mail:zgsl_09@126.com