

p73 基因多态性与乳腺癌临床病理参数的关系

周鑫, 吴诚义

(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科, 重庆 400016)

[摘要]目的: 研究 p73 基因 G4C14-A4T14 多态性与乳腺癌临床病理参数的关系。方法: 利用 Sequenom MassArray® iPLEX GOLD 系统, 对 170 例原发性乳腺癌患者进行 p73 基因 G4C14-A4T14 多态性检测, 并以 *t* 检验分析不同基因型与乳腺癌患者年龄、原发灶大小的相关性; 以 χ^2 检验分析不同基因型与乳腺癌临床病理参数的相关性; 应用非条件 logistic 回归分析比较不同基因型与乳腺癌化学治疗疗效之间的关系。结果: p73 基因多态性与乳腺癌患者的年龄、原发灶大小、绝经状况、TNM 分期、病理类型、腋窝淋巴结转移、雌激素受体、孕激素受体、人表皮生长因子受体 2 以及 p53 均无明显相关性 ($P>0.05$); 三阴性乳腺癌(雌激素受体、孕激素受体及人表皮生长因子受体 2 均阴性)中 GC/GC 基因型频率明显高于非三阴性乳腺癌 (78.9% vs 57.6%, $\chi^2=5.741$, $P=0.017$); p73 基因多态性与乳腺癌对蒽环类药物的化学治疗敏感性无明显关系 ($P>0.05$)。结论: p73 基因 G4C14-A4T14 多态性与三阴性乳腺癌显著相关, 携带 GC/GC 基因型的乳腺癌患者可能预后不良。

[关键词] 三阴性乳腺癌; p73 基因; 多态性; 化学治疗敏感性

DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2012.03.005

p73 polymorphisms and clinicopathologic characteristics in breast cancer

ZHOU Xin, WU Chengyi

(Department of Endocrine and Breast Surgery, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT

Objective: To evaluate the correlations between p73 G4C14-A4T14 polymorphisms and clinicopathologic characteristics of patients with breast cancer.

Methods: A total of 170 patients with breast cancer were genotyped for p73 G4C14-A4T14 polymorphisms by Sequenom MassArray® iPLEX GOLD System. The correlations between polymorphisms and the age of patients with breast cancer, or tumor size were analyzed by *t*-test; the correlations between polymorphisms and clinicopathologic characteristics in patients with breast cancer were analyzed by χ^2 test; and the relation between polymorphisms and the efficacy of chemotherapy for breast cancer was assessed by logistic regression.

Results: There was negative correlation between p73 polymorphisms and several clinicopathological characteristics, including age, tumor size, menopausal status, TNM classification, pathological type, axillary lymph node metastasis, estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor 2, and p53 ($P>0.05$). The frequency of GC/GC genotype in

收稿日期 (Date of reception): 2011-07-15

作者简介 (Biography): 周鑫, 博士研究生, 副主任医师, 主要从事乳腺肿瘤的研究。

通信作者 (Corresponding author): 吴诚义, Email:24277759@qq.com.

patients with “triple negative” breast cancer (estrogen receptor -negative, progesterone receptor-negative, and human epidermal growth factor receptor 2-negative) was higher than that of patients with non-triple negative breast cancer (78.9% vs 57.6%, $\chi^2=5.741$, $P=0.017$). P73 polymorphism was negatively correlated with chemosensitivity for anthracycline-based chemotherapy ($P>0.05$).

Conclusion: P73 G4C14-A4T14 polymorphisms are positively correlated with triple negative breast cancer, and the patients with breast cancer who carry GC/GC genotype may have bad prognosis.

KEY WORDS

triple negative breast cancer; p73 gene; polymorphism; chemosensitivity

p73 基因是 p53 的家族成员之一, 其基因位于人类染色体 1p36.33。其编码的蛋白质在结构、功能上与 p53 相似, 具有通过转录激活 p21WAF1/CIP1 等 p53 靶基因, 抑制正常和转化细胞的生长, 促进凋亡的功能^[1]。因此 p73 基因被认为是一种候选抑癌基因。研究^[2-3]显示 p73 基因与多种肿瘤的发生、发展和预后有一定相关性。p73 基因第 2 外显子的第 4 和第 14 位上, 存在两个自然关联的由鸟嘌呤与腺嘌呤 (G-A) 以及胞嘧啶与胸腺嘧啶 (C-T) 双核苷酸相互置换的多态性 (G4C14-A4T14), 它们在起始密码子 AUG 的上游形成一个茎环结构, 影响 p73 基因表达^[1]。目前研究^[4-6]显示 p73 基因 G4C14-A4T14 多态性与肿瘤易感性相关, 但存在种族和肿瘤类型的差别。p73 基因多态性与乳腺癌发病风险和预后的报道很少^[7-8]。目前国内尚未检索到 p73 基因 G4C14-A4T14 多态性与乳腺癌生物学特性的相关报道。笔者拟通过研究 p73 基因 G4C14-A4T14 多态性与乳腺癌临床病理参数的相关性, 旨在探讨该多态性在乳腺癌预后中的价值。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料

170 例乳腺癌患者均为重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科和重庆市肿瘤研究所乳腺中心 2010 年 1 月至 12 月间收治的患者, 均为重庆地区汉族女性, 年龄 31~80(平均 50.1) 岁。患者均为新发肿瘤, 均经病理证实, 入组前均未接受任何抗癌治疗。将母系家族中一级直系亲属患有乳腺癌者定义为有乳腺癌家族史。患者的临床资料均有可靠、完善的记录, 肿瘤的分期根据 AJCC 分期所定。肿瘤原发灶直径 1~12(平均 4.7) cm。病理类型包括浸润性导管癌 128 例, 其他类型 42 例。TNM 分期: I 期 10 例 (5.9%), II 期 98 例 (57.6%), III 期 62 例 (36.5%)。120 例乳腺癌患者接受含蒽环类药物 (表

阿霉素 80~100 mg/m²) 的术前新辅助化学治疗 (化疗), 其中 CEF 方案 22 例, TEC 方案 98 例, 全部药物经静脉滴注, 化疗方案每 3 周重复, 2~3 周期后评价疗效。

1.1.2 主要试剂和仪器

DNA 提取试剂盒系美国 Omega 公司产品; SpectroCHIP 芯片、自动点样仪 (Nanodispenser RSI000 v1.2.1) 以及 MALDI-TOF-MS 系美国 Sequenom 公司产品。

1.2 方法

1.2.1 标本采集和 DNA 提取

在获得患者书面知情同意后, 抽取乳腺癌患者清晨空腹外周静脉血 2 mL, 并置于酸性枸橼酸葡萄糖抗凝管中, -40 °C 保存; 应用 DNA 提取试剂盒提取 DNA (按说明书操作), DNA 保存于 -70 °C 备用。

1.2.2 引物设计与合成

根据基因的目标序列和所选择的多态性位点, 利用 Sequenom MassARRAY® Assay Design 3.1 软件 (美国 Sequenom 公司) 设计多重 PCR 特异性扩增引物和单碱基延伸引物, 上海英骏生物公司 (Invitrogen) 负责引物合成。其中针对 p73 G4A 的特异性扩增引物为 5'-ACGTTGGATGGGTGGACTGGCCATCTTC-3' 和 5'-ACGTTGGATGTGCTCAGGTGTCATTCCTTC-3', 扩增片段长度为 98 bp; 单碱基延伸引物为 5'-CCTCCTTCCTGCAGAGC-3'。延伸引物的分子质量为 5082.3 D; 若延伸单碱基 A, 则分子质量为 5353.5 D; 若延伸单碱基 G, 则分子质量为 5369.5 D。针对 p73 C14T 的特异性扩增引物为 5'-ACGTTGGATGAAACGTGCTGCCCCATCAG-3' 和 5'-ACGTTGGATGATTCCTTCCTTCCTGCAGAG-3', 扩增片段长度为 116 bp; 单碱基延伸的引物为 5'-ATTCATGCAGAGCGAGCTGCCCT-3'。延伸引物的分子质量为 7024.6 D; 若延伸单碱基 C, 则分子质量为 7271.8 D; 若延伸单碱基 T, 则分子质量为 7351.7 D。

1.2.3 基因分型分析

提取纯化后的基因组 DNA 样品定量稀释至 100 ng/ μ L, 按设计顺序每孔加 1 μ L 样品于 384 孔板上, 然后添加 PCR 扩增体系使反应物的终浓度如下: 0.1 U 的 Taq 聚合酶, 100 ng 基因组 DNA, 各 2.5 pmol 的 PCR 引物, 25 mmol 的 dNTP。PCR 反应条件为: 95 $^{\circ}$ C 15 min, 然后 95 $^{\circ}$ C 20 s, 56 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 30 s, 循环 45 次, 72 $^{\circ}$ C 5 min。添加 0.3 U 的虾碱性磷酸酶 (shrimp alkaline phosphatase, SAP) 去除剩余的 dNTP。单碱基延伸反应通过添加 5.4 pmol 的各延伸引物, 50 μ mol 的 dNTP/ddNTP 混合物, 0.5 U 的 Thermosequenase DNA 聚合酶, 反应条件为 94 $^{\circ}$ C 2 min, 然后 40 个循环的 94 $^{\circ}$ C 5 s, 52 $^{\circ}$ C 5 s, 80 $^{\circ}$ C 5 s。反应产物用树脂脱盐 20 min 后经自动点样仪点样于 SpectroCHIP (Sequenom) 芯片。点样后的芯片用基质辅助激光解吸附电离飞行时间质谱 (SpectroREADER, Sequenom) 检测。

1.2.4 化疗疗效评价

根据实体瘤疗效反应评价标准 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)^[9] 进行疗效评价, 分为完全缓解 (complete remission, CR)、部分缓解 (partial remission, PR)、稳定 (stable disease, SD) 和疾病进展 (progressive disease, PD), CR+PR 为总有效率。手术标本中原发病灶和淋巴结均无肿瘤病灶残留或仅有导管原位癌残留则判定为病理完全缓解 (pathologic complete remission, pCR)。

1.3 统计学处理

应用 SPSS18.0 统计软件对数据进行统计学处理。以 χ^2 检验确定其是否符合 Hardy-Weinberg 平衡, 以 t 检验分析不同基因型与乳腺癌患者年龄、原发灶大小的相关性; 以 χ^2 检验分析不同基因型与乳腺癌临床病理参数的相关性; 应用非条件 logistic 回归分析计算比值比 (odds ratios, OR) 和 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 以分析和比较不同基因型与乳腺癌化疗疗效之间的关系, 并排除年龄、绝经状况、乳腺癌家族史及化疗方案等混杂因素的影响。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 p73 基因型和等位基因在乳腺癌中的分布

170 例乳腺癌中有 AT/AT, GC/AT 和 GC/GC 三种基因型, 其特征质谱图如图 1, 2 所示; p73 基因 AT/AT, GC/AT 和 GC/GC 基因型频率分别为 2.9%, 34.7% 和 62.4%; AT 和 GC 等位基因频率分别为 20.3% 和 79.7%。170 例乳腺癌中 p73 基因型分布频率符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡 ($\chi^2=0.492$, $P=0.782$)。

2.2 p73 基因多态性与乳腺癌患者年龄、原发灶大小的关系

5 例携带 p73 基因 AT/AT 基因型的乳腺癌患者平均 49.2 岁, 原发灶平均直径 5.0 cm; 59 例携

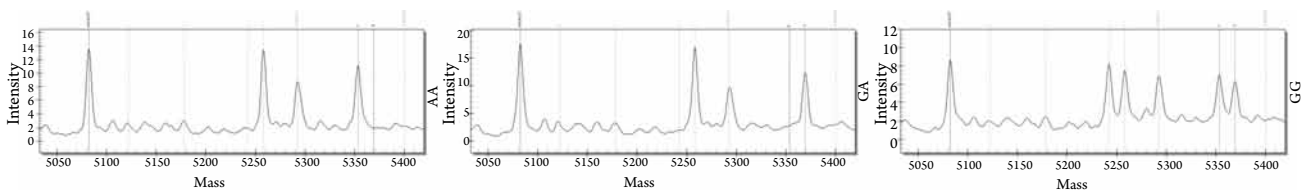


图 1 p73 基因 G4A 多态位点 AA, GA 和 GG 基因型的特征质谱图。

Figure 1 Schematic diagram of the AA, GA, and GG polymorphism of G4A in p73.

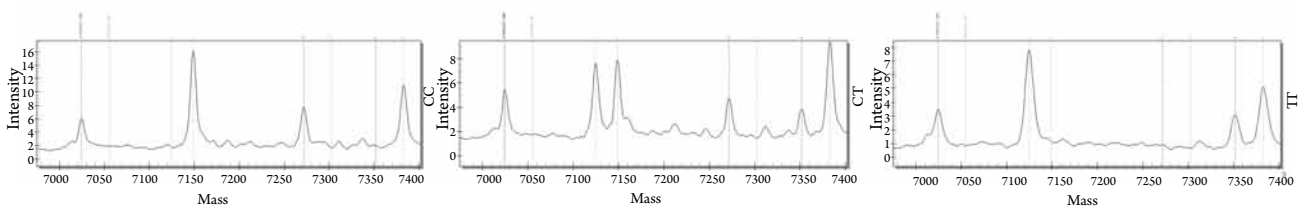


图 2 p73 基因 C14T 多态位点 CC, CT 和 TT 基因型的特征质谱图。

Figure 2 Schematic diagram of the CC, CT, and TT polymorphism of C14T in p73.

带 GC/AT 基因型的乳腺癌患者平均 50.8 岁, 原发灶平均直径 4.7 cm; 106 例携带 GC/GC 基因型的乳腺癌患者平均 49.7 岁, 原发灶平均直径 4.8 cm; 3 组间年龄、原发灶大小比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.3 p73 基因多态性与乳腺癌临床病理参数关系

p73 基因 G4C14-A4T14 多态性与乳腺癌患者的绝经状况、TNM 分期、病理类型、腋窝淋巴结转移、雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2,

HER2)、p53 均无明显相关性 ($P>0.05$, 表 1)。三阴性乳腺癌中 GC/GC 和 GC/AT+AT/AT 基因型频率分别为 78.9%(30/38) 和 21.1%(8/38); 非三阴性乳腺癌中 GC/GC 和 GC/AT+AT/AT 基因型频率分别为 57.6%(76/132) 和 42.4%(56/132), 三阴性乳腺癌组和非三阴性乳腺癌组间差异有统计学意义 ($\chi^2=5.741, P=0.017$, 表 1)。

2.4 p73 基因多态性与乳腺癌对蒽环类化疗敏感性的关系

120 例乳腺癌中化疗敏感组 (CR+PR)AT/AT+GC/AT 和 GC/GC 基因型频率分别为 36.8% 和

表 1 p73 基因多态性与乳腺癌临床病理参数的关系 / 例 (%)

Table 1 Correlation between p73 polymorphism and clinicopathologic characteristics in breast cancer/No. (%)

临床病理参数	n	基因型		χ^2	P
		GC/GC	GC/AT+AT/AT		
临床分期				0.593	0.441
I + II	108	65(61.3)	43(67.2)		
III	62	41(38.7)	21(32.8)		
病理类型				1.065	0.302
浸润性导管癌	128	77(72.6)	51(79.7)		
其他	42	29(27.4)	13(20.3)		
腋窝淋巴结转移					
有	99	63(59.4)	36(56.3)	0.166	0.683
无	71	43(40.6)	28(43.7)		
绝经状况				1.102	0.294
绝经前	99	65(61.3)	34(53.1)		
绝经后	71	41(38.7)	30(46.9)		
ER					
阳性	101	65(61.3)	36(56.3)	0.426	0.514
阴性	69	41(38.7)	28(43.7)		
PR					
阳性	79	49(46.2)	30(46.9)	0.007	0.935
阴性	91	57(53.8)	34(53.1)		
HER2					
阳性	54	32(30.2)	22(34.4)	0.323	0.570
阴性	116	74(69.8)	42(65.6)		
p53					
阳性	75	51(48.1)	24(37.5)	1.823	0.177
阴性	95	55(51.9)	40(62.5)		
三阴性乳腺癌					
是	38	30(28.3)	8(12.5)	5.741	0.017
否	132	76(71.7)	56(87.5)		

63.2%, 化疗不敏感组(SD+PD)的基因型频率分别为36.4%和63.6%; pCR组AT/AT+GC/AT和GC/GC基因型频率分别为35.5%和64.5%, 非pCR组基因型频率分别为37.1%和62.9%; 敏感组和不敏感组, pCR组和非pCR组间差异无统计学意义

($\chi^2=0.002, P=0.966$; $\chi^2=0.025, P=0.874$)。携带GC/GC基因型的乳腺癌与携带AT/AT和GC/AT基因型的乳腺癌比较, 两者间化疗敏感性差异无统计学意义(表2)。

表2 p73基因多态性与乳腺癌化疗敏感性的关系/例(%)

Table 2 Correlation between p73 polymorphism and chemosensitivity in breast cancer /No.(%)

基因型	n	临床评价		OR (95% CI)	P	病理评价		OR (95% CI)	P
		CR+PR	SD+PD			pCR	非pCR		
GC/GC	76	55 (63.2)	21 (63.6)	1		20 (64.5)	56 (62.9)	1	
AT/AT+GC/AT	44	32 (36.8)	12 (36.4)	1.009 (0.414-2.461)	0.984	11 (35.5)	33 (37.1)	0.970 (0.372-2.527)	0.950

3 讨论

p73基因由于特殊的染色体定位, 并且其所编码的蛋白质在结构和功能上都与p53蛋白极其相似, 因而有人认为它是一个极有希望的候选抑癌基因。但p73基因不是经典的肿瘤抑制基因, p73^{-/-}小鼠并无肿瘤易患现象的发生^[10]; 尽管先前的报道^[11]显示p73有肿瘤相关性缺失, 但后来的研究^[12]未发现p73基因的突变, 相反却发现p73基因在多种肿瘤中表达上调。

研究显示p73基因G4C14-A4T14多态性与肿瘤发病风险相关。Wang等^[4]对26项独立研究(包含8148例肿瘤患者和8150例健康对照)进行meta分析, 发现p73基因G4C14-A4T14多态AT等位基因携带者患宫颈癌、结直肠癌及头颈部肿瘤等多种肿瘤的危险性显著增加; 分层分析发现p73基因G4C14-A4T14多态与白种人的肿瘤易感性相关。Yu等^[5]对23项研究(包含6635例肿瘤患者和7378例健康对照)进行meta分析, 发现p73基因G4C14-A4T14多态与亚洲人种和白种人的结直肠癌发病风险密切相关; Liu等^[6]对27项独立研究(包含8017例肿瘤患者和11610例健康对照)进行meta分析, 发现p73基因G4C14-A4T14多态AT/AT基因型携带者多种肿瘤的发病风险显著增加; 按种族进行分层分析发现AT/AT基因型显著增加白种人和亚洲人种的肿瘤发病风险, 特别是美国人和日本人; 按肿瘤类型进行分层分析发现AT/AT基因型显著增加结直肠癌、头颈部肿瘤和其他肿瘤的发病风险。

p73基因多态性与乳腺癌发病风险和预后的报道很少, Huang等^[7]对日本200例乳腺癌和282例健康对照人群的p53基因Arg72Prop和p73基因G4C14-A4T14单核苷酸多态性进行检测, 发

现两组之间p73基因G4C14-A4T14基因型分布频率差异无统计学意义, 因此作者认为p73基因G4C14-A4T14单核苷酸多态性与日本人群的乳腺癌风险无明显关系。Li等^[8]对526例乳腺癌患者(中位随访期为7.3年)进行p73基因G4C14-A4T14单核苷酸多态性检测, 发现4%的乳腺癌患者的基因型为AT/AT, 39%为GC/AT, 57%为GC/GC; 携带GC/GC基因型的乳腺癌5年总生存率和无病生存率分别为78.9%和74.2%, 与携带AT/AT或GC/AT基因型的乳腺癌相比, 差异具有统计学意义, GC/GC基因型是乳腺癌总生存和无病生存的独立预后因子; 作者认为p73基因G4C14-A4T14多态的GC/GC基因型与乳腺癌较差的预后明显相关。三阴性乳腺癌复发转移率较高, 预后较差, 目前尚无针对性的治疗方案^[13], 本组资料显示p73基因G4C14-A4T14多态性与三阴性乳腺癌显著相关, 三阴性乳腺癌中GC/GC基因型频率明显高于非三阴性乳腺癌, 携带GC/GC基因型的乳腺癌患者可能预后不良, 与Li等^[8]的研究结果一致。

p73基因G4C14-A4T14多态性与肿瘤化疗敏感性关系的报道结果不一, 袁芃等^[14]对165例以顺铂(DDP)或卡铂(CBP)为主进行化疗的晚期非小细胞肺癌患者进行p53第72密码子Arg-Pro多态和p73第2外显子G4C14-A4T14多态的检测, 发现p53和p73基因遗传多态与晚期非小细胞肺癌患者对以铂类药物为主的化疗敏感性有关。Chen等^[15]研究发现p73基因G4C14-A4T14多态性可以帮助预测胰腺癌患者对吉西他滨化疗的敏感性。而Liu等^[16]在体外实验中利用顺铂处理人肺腺癌细胞株A549和P15, 同时对两种细胞株进行p73第2外显子G4C14-A4T14多态的检测, 发现人肺腺癌细胞株A549和P15的基因型分别为AT/AT和GC/GC, 两种细胞株均发现了由顺铂诱导的细

胞凋亡, 但两者之间的细胞克隆形成率、半抑制浓度差异无统计学意义; 作者认为 p73 第 2 外显子 G4C14-A4T14 多态与人肺腺癌细胞株对含铂类药物的化疗方案的敏感性无明显关系。本组资料也未能显示 p73 基因 G4C14-A4T14 多态与乳腺癌对蒽环类药物的化疗敏感性相关。以上研究结果的差异可能与 p73 基因多态性在不同肿瘤中存在差异有关。

综上所述, 本研究表明 p73 基因 G4C14-A4T14 多态性与三阴性乳腺癌显著相关, 携带 GC/GC 基因型的乳腺癌患者可能预后不良; 但此结论尚须扩大样本量进行随访进一步验证。

参考文献

1. Kaghad M, Bonnet H, Yang A, et al. Monoallelically expressed gene related to p53 at 1p36, a region frequently deleted in neuroblastoma and other human cancers [J]. *Cell*, 1997, 90(4): 809-819.
2. Du CW, Kimijima I, Otake T, et al. Down-regulation of p73 correlates with high histological grade in Japanese with breast carcinomas [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(15): 2275-2278.
3. Abd El-Hamid TM, Mossallam GI, Sherisher MA. The clinical implications of methylated p15 and p73 genes in adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2010, 22(3): 175-184.
4. Wang L, Gao R, Yu L. Combined analysis of the association between p73 G4C14-to-A4T14 polymorphisms and cancer risk [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(2): 1731-1738.
5. Yu XJ, Fang F, Xie J. Relationship between TP73 polymorphism (G4C14-A4T14) and cancer risk: A meta-analysis based on literatures [J]. *Gene*, 2011, 484(1/2): 42-46.
6. Liu F, Liu L, Li B, et al. p73 G4C14-A4T14 polymorphism and cancer risk: a meta-analysis based on 27 case-control studies [J]. *Mutagenesis*, 2011 26(4): 573-581.
7. Huang XE, Hamajima N, Katsuda N, et al. Association of p53 codon Arg72Pro and p73 G4C14-to-A4T14 at exon 2 genetic polymorphisms with the risk of Japanese breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2003, 10(4): 307-311.
8. Li H, Yao L, Ouyang T, et al. Association of p73 G4C14-to-A4T14 (GC/AT) polymorphism with breast cancer survival [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(2): 372-377.
9. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3): 205-216.
10. Yang A, Walker N, Bronson R, et al. p73-deficient mice have neurological, pheromonal and inflammatory defects but lack spontaneous tumors [J]. *Nature*, 2000, 404(6773): 99-103.
11. Ichimiya S, Nimura Y, Kageyama H, et al. p73 at chromosome 1p36.3 is lost in advanced stage neuroblastoma but its mutation is infrequent [J]. *Oncogene*, 1999, 18(4): 1061-1066.
12. Rufini A, Agostini M, Grespi F, et al. p73 in Cancer [J]. *Genes Cancer*, 2011, 2(4): 491-502.
13. Rakha EA, Chan S. Metastatic triple-negative breast cancer [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2011, 23(9): 587-600.
14. 袁芑, 缪小平, 张雪梅, 等. 晚期非小细胞肺癌对铂类药物的化疗敏感性与p53和p73基因多态的关系 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2006, 28(2): 107-110.
YUAN Peng, Miao Xiaoping, ZHANG Xuemei, et al. Association of the responsiveness of advanced non-small cell lung cancer to platinum-based chemotherapy with p53 and p73 polymorphisms [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2006, 28(2): 107-110.
15. Chen J, Li D, Killary AM, Sen S, et al. Polymorphisms of p16, p27, p73, and MDM2 modulate response and survival of pancreatic cancer patients treated with preoperative chemoradiation [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(2): 431-439.
16. Liu K, Jiang L, Zhou X. Association of p73 G4C14-to-A4T14 polymorphism at exon 2 with the response of human lung adenocarcinoma cell lines to chemotherapy [J]. *Cell Biol Int*, 2010, 34(2): 185-188.

(本文编辑 陈丽文)