

中国北方汉族女性 HLA-DP/DQ 基因多态性与宫颈癌易感性的关联研究

张凯¹, 孙萍¹, 郭兰伟², 姜洁³, 杨琳², 毕晓峰¹, 李霓², 李槐¹

(1. 中国医学科学院肿瘤医院, 北京 100021; 2. 中国医学科学院肿瘤医院 全国肿瘤防治研究办公室, 北京 100021; 3. 南京医科大学公共卫生学院, 江苏 南京 211102)

摘要: [目的] 探讨中国北方女性 HLA-DP 和 HLA-DQ 的基因多态性与宫颈癌遗传易感性的关联。[方法] 采用病例对照研究设计, 收集北方汉族人群中 831 例新发宫颈癌患者和 573 例按年龄地区匹配的正常女性作为对照。应用 TaqMan 基因分型方法检测 HLA-DP 基因上的 rs3077 和 rs9277535 两个位点, 以及 HLA-DQ 基因上的 rs2856718 和 rs7453920 位点。[结果] 经 Logistic 回归分析显示, 在调整年龄、吸烟、绝经状况、肿瘤家族史和活产胎次等因素后, 携带 HLA-DP rs3077 GA/AA 基因型和 HLA-DP rs9277535 GA/AA 基因型者分别是 HLA-DP GG 基因宫颈癌发病风险的 2.77 倍 (调整 OR=2.77, 95% CI: 2.13~3.61) 和 1.66 倍 (调整 OR=1.66, 95% CI: 1.25~2.20)。两位点的联合分析显示, 与携带 0 个危险等位基因的个体相比, 携带 1~4 个危险等位基因的个体患宫颈癌的风险增加 (调整 OR=2.38, 95% CI: 1.74~3.27), 且随着携带危险等位基因个数的增加, 宫颈癌的发病风险也逐步增加, 呈现明显的剂量反应关系 ($P_{趋势}=1.19 \times 10^{-11}$)。但 HLA-DQ 基因上的 rs2856718 和 rs7453920 与宫颈癌的发病风险无显著性关联 ($P>0.05$)。[结论] HLA-DP 基因上的 rs3077 和 rs9277535 可能是中国北方女性宫颈癌的易感性位点, 但该结论还需要大样本前瞻性研究的验证及功能学研究的解释。

关键词: 宫颈癌; HLA-DP/DQ; 基因多态性; 易感性

中图分类号: R737.33 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2013)06-0442-06

Association Study on Genetic Polymorphisms of HLA-DP/DQ and Susceptibility to Cervical Cancer in North Chinese Women

ZHANG Kai¹, SUN Ping¹, GUO Lan-wei², et al.

(1. Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China; 2. National Office for Cancer Prevention and Control, Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the relationship of HLA-DP and HLA-DQ genetic polymorphisms with susceptibility to cervical cancer in North Chinese women. [Methods] A case-control study was conducted in 831 cases with cervical cancer and 573 health control matched by age and area. HLA-DP (rs3077 and rs9277535) and HLA-DQ (rs2856718 and rs7453920) was detected by TaqMan allelic discrimination assay. [Results] Logistic regression analysis showed that the cervical cancer risk in person with HLA-DP rs3077 GA/AA was 2.77 times of that in person with HLA-DP rs3077 GG (95%CI: 2.13~3.61), and HLA-DP rs9277535 GA/AA was 1.66 times (95%CI: 1.25~2.20) after adjusted by age, smoking, menopausal status, family history of cancer and parity. When combining the effects of HLA-DP rs3077 and rs9277535, subjects carrying "≥1" variant alleles increased risk of cervical cancer (OR=2.38, 95%CI: 1.74~3.27), compared with those carrying "0" variant allele. And cervical cancer risk significantly increased with the increasing number of variant alleles of the two SNPs in a dose-dependent manner ($P_{trend}=1.19 \times 10^{-11}$). However, significant association between HLA-DQ rs2856718 and rs7453920 with cervical risk was not observed ($P>0.05$). [Conclusions] HLA-DP rs3077 and rs9277535 may be susceptibility markers for cervical cancer in North Chinese females. Further validation studies with large sample size, biological function analysis are needed.

Key words: cervical cancer; HLA-DP/DQ; genetic polymorphisms; susceptibility

收稿日期: 2013-04-02

基金项目: 国家自然科学基金(No. 81172757); 北京市科技新星项目(No. XX2012067); 北京市自然科学基金(No. 7123225); 中国医学科学院肿瘤医院院所科研课题(2010YF45)

通讯作者: 李槐, E-mail: lihuai1956@hotmail.com; 李霓, E-mail, lini1240@hotmail.com

宫颈癌是威胁女性健康的主要恶性肿瘤之一。据世界卫生组织国际癌症研究署(International Agency for Research on Cancer, IARC/WHO)估计,2008 年全球宫颈癌新发病例 53 万,死亡病例 27.5 万,且其中 85%发生于发展中国家。在我国,宫颈癌每年的新发病例约 11 万以上,且每年约有 2~3 万女性死于宫颈癌^[1]。目前宫颈癌的发病率出现上升趋势,而且趋于年轻化。因此,如何识别宫颈癌的高危人群,采取适当的策略和措施降低宫颈癌的发病率,是摆在我们面前的一个严峻的难题和挑战。

大量流行病学研究已经证实:宫颈癌是典型的感染因子相关肿瘤,高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)的持续感染是宫颈癌最为明确的危险因素。已有研究表明:人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA) II 类分子在抗原识别、免疫应答以及病毒清除这一系列的过程中发挥了极其重要的作用^[2],与许多感染相关的疾病或肿瘤存在密切的关联^[3]。如日本研究人员 Kamatani^[4]和我国 Hu 等^[5]研究者发现:亚洲人群中 HLA 分子在机体清除 HBV 病毒感染以及肝细胞癌(HCC)进展的过程中发挥了重要的生物学效应,HLA 基因上多态位点(HLA-DP 基因上的 rs3077 和 rs9277535, HLA-DQ 基因上的 rs7453920 和 rs2856718)可以作为 HBV 持续感染的遗传易感标志物。目前也有研究探讨了 HLA 基因与 HPV 感染以及宫颈癌发生发展的关系,如 Beskow 等^[6]发现 HLA II 类分子介导的免疫反应与控制 HPV 的病毒载量密切相关,并且有研究显示在宫颈癌的细胞株中会出现 HLA II 类基因的差异表达^[7]。此外,也有部分病例对照研究探讨了特定的 HLA II 类等位基因及单倍型与宫颈癌发病风险的关联^[8]。然而,虽然这些研究在一定程度上解释了 HLA 基因在宫颈癌发生发展中的分子学机制,但由于人群异质性、样本含量较小等因素,造成不同研究结果无法重复,甚至相互矛盾。因此,本研究应用大样本病例-对照研究设计探讨 HLA 基因多态位点与中国北方女性宫颈癌发病风险的关联,为中国人群宫颈癌的防治提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用病例对照研究设计,收集 2010~

2012 年期间在中国医学科学院肿瘤医院确诊的新发病例,对照来源于同期参加中国医学科学院肿瘤医院防癌体检宫颈癌筛查项目的健康女性,病例和对照均来自长江以北地区,即来源于中国北方人群。所有对照均无肿瘤病史,并与病例按年龄(± 5 岁)和城乡分布进行频数匹配。研究对象均为相互间无血缘关系的中国汉族人群,并签署知情同意书,接受流行病学调查并提供外周血液标本。病例组与对照组在年龄构成上均无显著性差异($P=0.761$),但两组在绝经状态以及一级亲属恶性肿瘤家族史有显著性差异,病例组中未绝经女性的比例和一级亲属中患有恶性肿瘤的比例显著性高于对照组($P<0.001$)。肿瘤的病理分类以鳞癌为主, I、II 期病例占有病例的 61.0% (Table 1)。

Table 1 Demographic and selected variables between cervical cancer cases and controls[n(%)]

Variable	Case group (n=831)	Control group (n=573)	P
Age (years, means \pm SD)	48.8 \pm 9.4	48.7 \pm 8.8	0.761
Menopausal status			<0.001
Premenopause	407(50.4)	191(33.6)	
Natural menopause	344(42.6)	338(59.5)	
Non-natural menopause	57(7.1)	39(6.9)	
Parity			0.816
0~1	313(40.2)	235(42.0)	
2	244(31.4)	170(30.4)	
>2	221(28.4)	155(27.7)	
Smoking			0.127
Yes	29(3.5)	12(2.1)	
No	802(96.5)	561(97.9)	
Family history of cancer			<0.001
Yes	192(24.1)	79(13.8)	
No	574(75.9)	494(86.2)	
Type of histology			
Squamous carcinoma	761(91.6)	-	-
Adenocarcinoma	59(7.1)	-	-
Adenosquamous carcinoma	9(1.1)	-	-
Others	2(0.2)	-	-
Clinical stage			-
Carcinoma in situ	21(2.5)	-	-
Stage I	164(31.8)	-	-
Stage II	326(39.2)	-	-
Stage III	106(12.8)	-	-
Stage IV	9(1.1)	-	-
Unknown	105(12.6)	-	-

1.2 流行病学调查

调查员经培训合格后使用统一设计的女性健康状况调查表,由经过统一培训的流行病学专业人员对研究对象进行逐一面访调查。调查内容包括一般人口学资料、月经及生育情况、生殖相关的生活方式、个人疾病史、一级亲属肿瘤家族史等,病理信息以及临床诊治资料从医院病案摘录。

1.3 实验方法

1.3.1 标本收集及基因组 DNA 的提取

每个研究对象均采用真空抗凝(EDTA)采血管采集晨起空腹静脉血 5ml,4 000r/min 离心 10min,分别分离血浆、白细胞层和红细胞,分装于 2ml 冻存管,置-40℃冷冻贮存、待检。

基因组 DNA 的提取采用传统的酚-氯仿抽提法,采用紫外分光光度法(260/280 比值)确定 DNA 的纯度,OD260 测定 DNA 的浓度,统一稀释后备用。

1.3.2 基因多态性检测

1.3.2.1 SNPs 位点的选择

基于人群验证考虑我们直接选择了肝炎全基因组关联研究中发现的最显著的 4 个多态性位点,即 *HLADP* 上的 rs3077 和 rs9277535,以及 *HLADQ* 上的 rs2856718 和 rs7453920(Table 2)。

1.3.2.2 TaqMan 基因分型引物与探针设计

使用 TaqMan 等位基因分型技术进行 SNP 分型检测。使用 Primer Express 引物设计软件(<http://www.appliedbiosystems.com>)定制引物和探针,详细序列见 Table 3。

1.3.2.3 实时荧光定量 PCR 扩增

使用 ABI 7900HT 实时荧光定量 PCR 仪进行基因分型。每块 384 孔反应平板中 5μl 反应体系,含有 Master-Mix 2μl,正、反向引物各 0.25μl,Taq-Man 探针各 0.125μl,DNA 样本 0.5μl,双蒸水 1.25μl。采用高透光度盖膜覆盖反应板,短暂离心以去除气泡,装入 ABI 7900HT 实时荧光定量 PCR 仪进行分型检测。反应条件为 50℃ 2min,95℃ 15s,60℃ 1min,循环次数为 45

次。扩增循环结束后,读取扩增后荧光信号,运用 SDS2.0 软件进行基因型判读,将最终基因型数据导出后与基线信息合并为数据库用于后续分析。

1.3.2.4 实验的质量控制

实验采用盲法进行,实验者不知道样本来源于病例组还是对照组。此外,每块 384 板中设置 2 个空白对照,并随机选择 10% 的样本进行盲法重复检测,一致率要求 100%,并且要求所有位点的分型成功率(call rate)达到 95%以上。

1.4 统计学处理

所有现场调查资料和实验室数据经复查和核对后,应用 EpiData 3.02 软件进行数据双轴录入并建立数据库,运用 SPSS 12.0 软件进行数据整理。采用 χ^2 检验和 *t* 检验比较病例组和对照组间人口学特征、宫颈癌发病相关因素及多态位点基因型频率的分布;采用拟合优度 χ^2 检验计算对照组的基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡;采用 Logistic 回归分析计算关联强度 OR 值(odds ratio,OR)以及 95% 可信区间(confidence interval,CI),调整因素包括年

Table 2 Basic information of selected polymorphisms

Loci	Gene	Site	Changes of base	MAF*
rs3077	<i>HLA-DPA1</i>	3'UTR	G>A	0.375
rs9277535	<i>HLA-DPB1</i>	3'UTR	G>A	0.463
rs7453920	<i>HLA-DQB2</i>	first intron	G>A	0.453
rs2856718	<i>HLA-DQA2/HLA-DQB1</i>	intergenic region	A>G	0.467

* Minor Allele Frequency(Chinese Han population),from NCBI SNP database.

Table 3 Taqman genotyping primers and probe sequences

SNPs		Sequences (5'-3')
rs3077	Primer	F: TCAGCTTTTCTTCTCACTTCATGTG R: GAGCTTGAAGGTCAGCAATTC
	Probe	FAM-AAACTACCCAGTGGC-MGB HEX-AAACTACTCCAGTGGCT-MGB
rs9277535	Primer	F: AATGGTGAGCAGACTGCAAATCT R: TGGTAATGATAAAACATGCTCTCAGTAA
	Probe	FAM-ATAGGACCCGATATTC-MGB HEX-ATAGGACCCATATTC-MGB
rs2856718	Primer	F: GAGCTCCCTCTGGCAGGTT R: TATGCTTTCACCAACTTCCTTCAC
	Probe	FAM-AGAGCTGTTAATCC-MGB HEX-AGAGCTGTCTAATCC-MGB
rs7453920	Primer	F: TTTAGGGAGGTAAGAGGGAAAGC R: CGAGAACGCCCTGATCTAAGA
	Probe	FAM-ACCGATTCCGACATTG-MGB HEX-ACCGATTCAACATTG-MGB

龄、吸烟、绝经状况、肿瘤家族史和活产胎次等。采用 Cochran-Armitage 检验进行等级资料分析；采用 Q 检验比较分层分析各层间效应的同质性， $P \leq 0.10$ 则认为各层之间存在异质性。使用 Stata 10.0 软件进行统计分析，所有的统计检验均为双侧检验，除 Q 检验外，假设检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 单位点的基因分型结果及其与宫颈癌发病风险的关联

HLA-DP 基因上的 rs3077, rs9277535 和 *HLA-DQ* 基因上的 rs7453920, rs2856718 这四个位点的基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律 (P 值分别为 0.846, 0.616, 0.873 和 0.864)。

HLA-DP 基因上的 rs3077 和 rs9277535 的变异基因型能够显著增加研究人群宫颈癌的发病风险 ($P < 0.001$)。显性模型显示，在调整了年龄、吸烟、绝经状况、肿瘤家族史和活产胎次等因素后，与携带 rs3077 野生纯合子 GG 基因型相比，携带 rs3077 变异基因型 GA/AA 的个体发生宫颈癌的风险增加了 177% (调整 OR = 2.77, 95% CI: 2.13 ~ 3.61)；而对于 rs9277535，与携带 GG 野生纯合型个体相比，携带 GA/AA 变异基因型者发生宫颈癌的风险增加了 66% (调整 OR = 1.66, 95% CI: 1.25 ~ 2.20)。但 *HLA-DQ* 基因上的 rs2856718 和 rs7453920 的变异基因型与研究人群宫颈癌的发病风险不存在显著性关联 ($P > 0.05$) (Table 4)。

2.2 位点联合作用

根据单位点分析结果，我们设定 rs3077-A, rs9277535-A 为危险等位基因。与携带 0 个危险等位基因的个体相

比，携带 1~4 个危险等位基因的个体发生宫颈癌的风险显著增加了 138% (调整 OR = 2.38, 95% CI: 1.74 ~ 3.27)，且随着携带危险等位基因个数的增加，宫颈癌的发病风险呈现明显的剂量反应关系 ($P_{趋势} = 1.19 \times 10^{-11}$) (Table 5)。

2.3 分层分析

我们进一步以年龄、绝经状态和肿瘤家族史为分层因素，基于显性模型分析 *HLA-DP* 的 rs3077 和 rs9277535 的基因型在各亚组中与宫颈癌的关联，该 2 个位点与宫颈癌的关联在各亚组中没有明显的差异 (异质性检验 $P > 0.10$) (Table 6)。

3 讨论

本研究采用大样本的病例对照研究设计，在 831 例宫颈癌病例和 573 例健康女性对照中，探讨了 *HLA-DP* 和 *HLA-DQ* 基因上的 4 个多态性位点 (rs3077, rs9277535, rs7453920 和 rs2856718) 与中国北方汉族女性宫颈癌发病风险之间的关联。研究结果表明，*HLA-DP* 基因上的 rs3077 和 rs9277535 可以显著性增加宫颈癌的发病风险，提示这两个位点可

Table 4 Genotypes of *HLA-DP* and *HLA-DQ* polymorphisms and cervical cancer risk

Genotypes	Case group (n=831)		Control group (n=573)		OR (95% CI) ^a	P ^a
	N	%	N	%		
<i>HLA-DP</i> rs3077						
GG	237	29.08	286	49.91	1.00 (reference)	
GA	453	55.58	239	41.71	2.67 (2.02~3.53)	3.92 × 10 ⁻¹²
AA	125	15.34	48	8.38	1.83 (1.47~2.27)	4.02 × 10 ⁻⁸
GA/AA					2.77 (2.13~3.61)	3.73 × 10 ⁻¹⁴
<i>HLA-DP</i> rs9277535						
GG	179	22.43	176	32.12	1.00 (reference)	
GA	409	51.25	264	48.18	1.49 (1.10~2.02)	9.32 × 10 ⁻³
AA	210	26.32	108	19.71	1.42 (1.19~1.70)	1.13 × 10 ⁻⁴
GA/AA					1.66 (1.25~2.20)	4.83 × 10 ⁻⁴
<i>HLA-DQ</i> rs2856718						
AA	219	27.97	177	31.55	1.00 (reference)	
GA	408	52.11	278	49.55	1.17 (0.83~1.50)	4.59 × 10 ⁻¹
GG	156	19.92	106	18.89	1.01 (0.84~1.21)	9.44 × 10 ⁻¹
GG/GA					1.09 (0.83~1.44)	5.29 × 10 ⁻¹
<i>HLA-DQ</i> rs7453920						
GG	574	71.93	435	75.92	1.00 (reference)	
GA	196	24.56	129	22.51	0.99 (0.73~1.32)	9.20 × 10 ⁻¹
AA	28	3.51	9	1.57	1.91 (0.82~4.47)	1.36 × 10 ⁻¹
GA/AA					1.08 (0.81~1.44)	6.19 × 10 ⁻¹

^a Adjusted by age, smoking, menopausal status, family history of cancer and parity.

Table 5 Cumulative effects of variant alleles and cervical cancer susceptibility

Number of variant alleles ^a	Case group (n=831)	Control group (n=573)	OR(95%CI)	OR(95%CI) ^b	P ^b
Combined rs3077-A and rs9277535-A					
0	114(14.45)	147(26.82)	1.00	1.00	
1	152(19.26)	130(23.72)	1.51(1.07~2.12)	1.73(1.16~2.59)	7.36×10 ⁻³
2	304(38.53)	175(31.93)	2.24(1.65~3.05)	2.42(1.69~3.47)	1.59×10 ⁻⁶
3~4	219(27.76)	96(17.52)	2.94(2.09~4.14)	3.50(2.34~5.22)	8.79×10 ⁻¹⁰
Trend				P=1.19×10 ⁻¹¹	
0	114(14.45)	147(26.82)	1.00	1.00	
1~4	675(85.55)	401(73.18)	2.17(1.65~2.85)	2.38(1.74~3.27)	8.32×10 ⁻⁸

^a Variant alleles means carrying rs3077-A allele and rs9277535-A allele;
^b Adjusted by age, smoking, menopausal status, family history of cancer and parity;
^c Cochran-Armitage test for trend.

Table 6 Stratified analysis on HLA-DP (rs3077 and rs9277535) and cervical cancer risk

Variables	rs3077 (GA/AA vs. GG)				rs9277535 (GA/AA vs. GG)			
	case group	control group	OR(95%CI) ^a	P ^b	case group	control group	OR(95%CI) ^a	P ^b
Age(years)				0.756				0.887
≤52	375/160	179/176	2.59(1.85~3.62)		410/115	238/103	1.64(1.14~2.37)	
>52	203/77	108/110	2.82(1.86~4.29)		209/64	134/73	1.71(1.10~2.67)	
Menopausal status				0.485				0.483
Premenopause	284/116	93/98	2.90(1.97~3.48)		308/83	122/57	1.86(1.22~2.86)	
Natural menopause	236/99	172/166	2.47(1.74~3.50)		245/84	217/109	1.52(1.05~2.20)	
Family history of cancer				0.454				0.586
Yes	131/52	41/34	2.06(1.21~3.63)		152/33	54/23	1.95(1.08~3.65)	
No	418/150	249/231	2.59(1.98~3.20)		427/131	288/141	1.62(1.22~2.11)	

^a Adjusted by age, smoking, menopausal status, family history of cancer and parity;
^b P for Heterogeneity test.

以作为中国女性宫颈癌潜在的遗传易感标志物。

HLA-DP 分子属于经典的 HLA II 类分子,在递呈抗原肽给 CD4⁺ T 细胞的免疫反应中发挥至关重要的作用,不仅起着调控入侵病原体的免疫炎症反应,而且也参与自身免疫耐受^[9]。因此,HLA-II 类分子可能在 HPV 的抗原递呈和病毒免疫清除的过程中发挥了重要作用,从而参与宫颈癌发生发展的过程。目前已有研究明确了 HLA II 类基因与宫颈癌遗传机制的关系,例如 Engelmark^[10]在宫颈癌患病同胞对 (sib-pair) 的研究中发现,HLA II 类基因中的 HLA-DPB1、HLA-DQB1 和 HLA-DRB1 是这些同胞对中共同的易感基因。HLA 基因所在的 6p21.3 区域也被发现在 HPV-16 型阳性的宫颈癌患者中存在杂合度缺失^[11]。更值得关注的是,近期 Ivansson 等^[12]应用以通路为基础的研究方法,对瑞典女性的全基因组关联数据进行研究,研究发现 HLA-DPB1 基因区域为宫颈癌的遗传易感区域,且效应最强的 SNP rs9277542 (OR=1.35, P=8.4×10⁻⁵),与我们研究发现的

rs9277535 存在 LD (D'=1, R²=1),这一结果进一步证实了 HLA-DP 区域是宫颈癌稳定的遗传易感区域,并且没有明显的种族差异。我们的分层分析也表明,HLA-DP 的 rs3077 和 rs9277535 的基因型在各亚组中的分布无显著性差异,再次验证了其作为潜在生物学指标的广泛适用性和稳定性。

综上所述,我们的研究优势在于采用了大样本的研究设计,且研究对象均来自于中国北方地区,因此具有较好的人群同质性。我们的研究表明 HLA-DP 基因上的 rs3077AA 型和 rs9277535AA 型显著性增加了中国女性宫颈癌的发病风险,但这一结论尚需要在大规模前瞻性队列研究中进行验证。由于目前尚无数据阐明本次研究的两个阳性位点的生物学功能的报道,其功能学研究仍需进一步的研究。此外,考虑到 HLA 分子在 HPV 病毒抗原递呈和病毒清除中的作用,如能进一步探讨此次发现的遗传标志物与 HPV 感染的相关性,研究结果将为早期筛选 HPV 持续感染的高危人群提供依据,有利于对

HPV 阳性患者进行合理分流,从而采取更具有针对性的宫颈癌预防干预措施。

参考文献:

- [1] Ferlay J,Shin HR,Bray F,et al.GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer-Base No.10[M].Lyon: International Agency for Research on Cancer,2010.Available from:<http://globocan.iarc.fr>,accessed on 01/04/2013.
- [2] Horton R,Wilming L,Rand V,et al. Gene map of the extended human MHC[J]. Nat Rev Genet,2004,5(12):889-899.
- [3] Zhao Y,Wang J,Tanaka T,et al. Association between HLA-DQ genotypes and haplotypes vs helicobacter pylori infection in an indonesian population[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2012,13(4):1247-1251.
- [4] Kamatani Y,Wattanapokayakit S,Ochi H,et al. A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians[J]. Nat Genet,2009,41(5):591-595.
- [5] Hu L,Zhai X,Liu J,et al. Genetic variants in human leukocyte antigen/DP-DQ influence both hepatitis B virus clearance and hepatocellular carcinoma development [J]. Hepatology,2012,55(5):1426-1431.
- [6] Beskow AH,Moberg M,Gyllensten UB. HLA class II allele control of HPV load in carcinoma in situ of the cervix uteri[J].Int J Cancer,2005,117(3):510-514.
- [7] Hilders CG,Houbiers JG,Krull EJ,et al. The expression of histocompatibility-related leukocyte antigens in the pathway to cervical carcinoma[J]. Am J Clin Pathol,1994,101(1):5-12.
- [8] Hildesheim A,Wang SS. Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review[J]. Virus Res,2002,89(2):229-240.
- [9] Grivennikov SI,Greten FR,Karin M. Immunity,inflammation,and cancer[J]. Cell,2010,140(6):883-899.
- [10] Engelmark M,Beskow A,Magnusson J,et al. Affected sib-pair analysis of the contribution of HLA class I and class II loci to development of cervical cancer [J]. Hum Mol Genet,2004,13(17):1951-1958.
- [11] Arias-Pulido H,Joste N,Wheeler CM. Loss of heterozygosity on chromosome 6 in HPV-16 positive cervical carcinomas carrying the DRB1*1501-DQB1*0602 haplotype [J]. Genes Chromosomes Cancer,2004,40(4):277-284.
- [12] Ivansson EL,Juko-Pecirep I,Erlich HA,et al. Pathway-based analysis of genetic susceptibility to cervical cancer in situ: HLA-DPB1 affects risk in Swedish women [J]. Genes Immun,2011,12(8):605-614.

2013 浙江胸腹部恶性肿瘤图像引导放射治疗(IGRT)国际研讨会预告 (暨 IGRT 在胸腹部恶性肿瘤中的应用全国继续再教育学习班)

由浙江省肿瘤医院、浙江省胸部肿瘤中心主办,肿瘤学杂志社协办的 2013 浙江胸腹部恶性肿瘤图像引导放射治疗(IGRT)国际研讨会,暨 IGRT 在胸腹部恶性肿瘤中的应用全国继续再教育学习班,将于 2013 年 9 月 6~8 日在浙江杭州举行。本次会议将邀请国内外著名肿瘤放射治疗专家就 IGRT/SBRT 在胸腹部恶性肿瘤中的应用进行专题演讲,并对如何开展与 IGRT/SBRT 相关的临床研究进行讨论,届时还将实地观摩浙江省肿瘤医院胸腹部恶性肿瘤 IGRT/SBRT 治疗操作流程。欢迎全国肿瘤放射治疗界同道们积极参与!

会务组联系方式:杭州市半山桥广济路 38 号浙江省肿瘤医院放疗科(310022);联系人:许亚萍(13857101269),朱远(13588819010),狄小云(13858065669);传真:0571-88122082;电子邮箱:xuyaping1207@gmail.com,zhuyuan63@hotmail.com,dxy0612@yahoo.com.cn。(9 月 8 日计划到浙江省肿瘤医院观摩 IGRT/SBRT 治疗操作流程者请提前联系!)