

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.18.008

文章编号: 1005-8982(2018)18-0039-06

临床研究·论著

巨噬细胞抑制因子1在非小细胞肺癌诊断及靶向治疗疗效预测中的临床价值

辛影, 朱晶, 柳影

(吉林省肿瘤医院 肿瘤内一科, 吉林 长春 130021)

摘要: 目的 探讨巨噬细胞抑制因子1(MIC-1)在非小细胞肺癌(NSCLC)诊断及靶向治疗疗效预测中的应用价值。**方法** 选取2013年1月-2015年1月该院收治的Ⅲb期、Ⅳ期NSCLC患者94例、肺部良性疾病78例及体检健康者70例分别作为NSCLC组、良性组及对照组,采用双抗体夹心酶联免疫吸附实验检测MIC-1水平。NSCLC组均接受靶向治疗,单因素和多因素Cox回归分析NSCLC组中位生存时间的影响因素。**结果** NSCLC组血清MIC-1水平高于良性组和对照组,且良性组高于对照组($P < 0.05$);NSCLC组不同TNM分期的MIC-1水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),不同年龄、性别、靶向治疗方案及表皮生长因子受体(EGFR)基因突变的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。NSCLC组均接受靶向治疗,治疗3和5个月MIC-1水平均较治疗前和治疗1个月降低($P < 0.05$);治疗前,治疗1、3及5个月组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗5个月时,治疗有效率32.98%;Kaplan-Meier法估计生存率,NSCLC组中位生存时间(MST)为17.9个月。以1390 pg/ml为临界值,将其分为MIC-1 \leq 1390 pg/ml组(59例)和MIC-1 $>$ 1390 pg/ml组(35例),两组3年生存率分别为33.90%和14.29%($P < 0.05$)。Cox回归分析显示,TNM分期、EGFR基因突变及MIC-1水平是影响NSCLC组MST的危险因素。**结论** 血清MIC-1水平与Ⅲ_b期、Ⅳ期NSCLC组TNM分期和靶向治疗效果有关,可用于预测患者预后。

关键词: 非小细胞肺癌;巨噬细胞抑制因子1;检测;靶向治疗;临床疗效;中位生存时间

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

Clinical significance of MIC-1 in non-small cell lung cancer

Ying Xin, Jing Zhu, Ying Liu

(Department of the First Tumor Internal Medicine, Tumor Hospital of Jilin Province, Changchun, jilin 130021, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1) in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 94 patients with stage III band stage IV NSCLC, 78 patients with benign pulmonary diseases, and 70 healthy subjects admitted to the hospital from January 2013 to January 2015 were included in this study. The MIC-1 level was detected by ELISA. Patients with NSCLC received targeted therapy. **Results** Serum level of MIC-1 was higher significantly in the NSCLC group compared with benign group and control group, while MIC-1 was upregulated in the benign group compared with control group ($P < 0.05$). MIC-1 was closely associated with TNM stages ($P < 0.05$) while no significant relationship was observed among age, gender, targeted therapy and EGFR gene mutation in NSCLC group ($P > 0.05$). MIC-1 levels in patients receiving treatments for 3 months and 5 months decreased compared with those before treatment and receiving treatment for 1 month ($P < 0.05$). There were significant differences in MIC-1 levels between groups at 3 months, 5 months and 7 months prior to treatment ($P < 0.05$). Treatment effective rate was 32.98% with 5 months of treatments. The treatment

收稿日期: 2017-03-21

[通信作者] 柳影, E-mail: yingliu700930@foxmail.com

effective rate in patients with mutation was higher than that of wild type (64.86% vs 12.28%, $P < 0.05$). The MIC-1 level in treatment group with positive response was significantly lower than that in group with negative response ($P < 0.05$). ROC analysis showed that the median survival time (MST) was 17.9 months. With 1,390 pg/ml as the cut-off value, patients were divided into the low group (MIC-1 \leq 1,390 pg/ml group, $n = 59$) and high group (MIC-1 $>$ 1,390 pg/ml group, $n = 35$). Patients in high group experienced significant higher 3-year survival rate compared to low group (33.90% vs 14.29%, $P < 0.05$). Cox analysis showed that TNM stage, EGFR gene mutation and MIC-1 level were independent risk factors for MST of patients with NSCLC. **Conclusion** The serum MIC-1 level is correlated to TNM stages, and the effectiveness of targeted therapy, and MIC-1 may be a prognostic biomarker in patients with stage III b-stage IV NSCLC

Keywords: non-small cell lung cancer; macrophage inhibitory cytokine-1; detection; targeted therapy; clinical efficacy; median survival time

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是常见的肺癌类型, 占肺癌发病率的 80% ~ 90%。近年来肺癌治疗手段不断进步, 但 5 年死亡率仍居高不下^[1]。随着肺癌表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR) 的发现, EGFR 酪氨酸激酶抑制剂逐渐用于 NSCLC 患者靶向治疗, 取得一定成效^[2]。巨噬细胞抑制因子 1 (macrophage inhibitory cytokine-1, MIC-1) 属于一个转化生长因子, 在诸多病理过程中起重要参与作用。研究报道显示, 多数恶性肿瘤患者伴随 MIC-1 高表达^[3], 然而关于 MIC-1 与恶性肿瘤疗效、预后关系的报道尚少。本研究检测 III_b 期、IV 期 NSCLC 患者、肺部良性疾病患者及体检健康者的血清 MIC-1 水平, 分析 MIC-1 与 NSCLC 患者临床病理特征、靶向治疗效果及预后的关系, 探讨 MIC-1 在恶性肿瘤早期诊断、疗效评估及预后预测中的应用价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2013 年 1 月 -2015 年 1 月该院收治的 NSCLC 患者 94 例作为 NSCLC 组。其中, 男性 53 例, 女性 41 例; 年龄 39 ~ 81 岁, 平均 (59.64 ± 5.09) 岁; III_b 期 35 例, IV 期 59 例。选取同期收治的肺部良性疾病患者 78 例作为良性组。其中, 男性 41 例, 女性 37 例; 年龄 34 ~ 79 岁, 平均 (57.16 ± 4.97) 岁。选取同期入院体检健康者 70 例作为对照组。其中, 男性 37 例, 女性 33 例; 年龄 33 ~ 85 岁, 平均 (60.13 ± 5.61) 岁。纳入标准: ①经细胞学及组织学病理确诊; ②不能手术的晚期癌症, TNM 分期为 III_b 期、IV 期; ③无手术、化疗治疗史, 均首次接受靶向治疗, 治疗时间 \geq 2 个月。排除标准: ①经 CT、MRI 等影像学诊断无法确

定 TNM 分期; ②合并其他恶性肿瘤; ③已诊断为中枢神经系统转移; ④伴随肺间质疾病或严重肝肾功能障碍; ⑤患有影响药物吸收的消化系统疾病; ⑥预计生存周期 $<$ 3 个月。本研究通过医院伦理委员会批准, 患者签署知情同意书。3 组性别、年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 靶向治疗

参照《美国临床肿瘤学会 IV 期 NSCLC 化疗的临床实验指南》^[4] 和文献 [5] 对 EGFR 基因突变阴性或阳性患者均给予靶向治疗。其中, 56 例口服厄洛替尼 (瑞士罗氏公司) 150 mg/次, 1 次/d; 38 例口服吉非替尼 (英国 Astra Zeneca 有限公司) 150 mg/次, 1 次/d。所有患者持续用药直至肿瘤发生进展或难以耐受的不良反应。

1.3 NSCLC 组 MIC-1 水平检测

NSCLC 组治疗前及治疗后 1、3、5 及 7 个月, 良性组、对照组均行空腹静脉采血 2 ml, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, 置入 -80℃ 冰箱冷冻保存。采用双抗体夹心酶联免疫法测定 MIC-1 水平, 试剂盒由北京金紫晶生物技术有限公司提供。

1.4 疗效评价标准

NSCLC 组靶向治疗初始治疗 1 个月及之后每 2 个月参照实体瘤疗效评价标准^[6] 评估疗效。本研究以治疗 5 个月作为近期疗效观察时间 [包括完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、稳定 (stable disease, SD) 及疾病进展 (progressive disease, PD)], 其中, CR+PR 为有效, SD+PD 为无效。

1.5 随访情况

末次随访时间为 2017 年 1 月, 随访时间为 15 ~ 42 个月, 中位随访时间为 29 个月。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用方差分析, 两两比较采用 t 检验或 SNK- q 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验; 应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 计算中位生存时间, 影响生存率比较采用 Log-rank 检验; 绘制 ROC 曲线筛选截点, 预测 3 年生存率的敏感性和特异性采用 Cox 回归分析影响中位生存时间的影响因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 MIC-1 水平比较

NSCLC 组、良性组及对照组的血清 MIC-1 水平分别为 $(1\ 093.79 \pm 115.37)$ 、 (634.31 ± 87.49) 及 (390.34 ± 52.66) pg/ml。3 组血清 MIC-1 水平比较, 差异有统计学意义 ($F = 20.267$, $P = 0.000$); NSCLC 组高于良性组和对照组, 且良性组高于对照组 ($P < 0.05$)。

2.2 NSCLC 患者不同影响因素血清 MIC-1 水平的比较

不同 TNM 分期 NSCLC 患者的血清 MIC-1 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 不同年龄、性别、靶向治疗方案及 EGFR 基因突变的比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 不同治疗时间 MIC-1 水平的比较

在治疗前 NSCLC 组的 MIC-1 为 $(1\ 093.79 \pm 115.37)$ pg/ml, 与治疗 1、3 和 5 个月 [$(1\ 071.09 \pm 106.05)$ 、 $(1\ 029.64 \pm 97.22)$ 和 (967.68 ± 91.26) pg/ml] 比较, 差异有统计学意义 ($F = 27.224$, $P = 0.000$)。NSCLC 患者治疗 5 个月的血清 MIC-1 水平低于治疗 1 个月 ($P < 0.05$) 和 3 个月 ($P < 0.05$), 且治疗 3 个月低于治疗 1 个月 ($P < 0.05$)。

2.4 临床治疗情况

94 例 NSCLC 患者中, CR 4 例, PR 27 例, SD 18 例, PD 45 例, 治疗有效率为 32.98%。治疗有效率为 32.98%。接 EGFR 基因突变型患者治疗有效率为 64.86%, 高于 EGFR 基因野生型的 12.28% ($P < 0.05$)。NSCLC 患者中治疗有效 31 例, 无效 63 例; 治疗有效患者的 MIC-1 水平为 (837.34 ± 76.35) pg/ml, 无效患者的 MIC-1 水平为 $(1\ 128.31 \pm 102.38)$ pg/ml。两者的 MIC-1 水平比较, 差异有统计学意义 ($t = 22.089$, $P = 0.000$), 治疗有效患者的 MIC-1 水平低于治疗无效患者, 见图 1。

2.5 血清 MIC-1 水平与 NSCLC 患者总生存率的关系

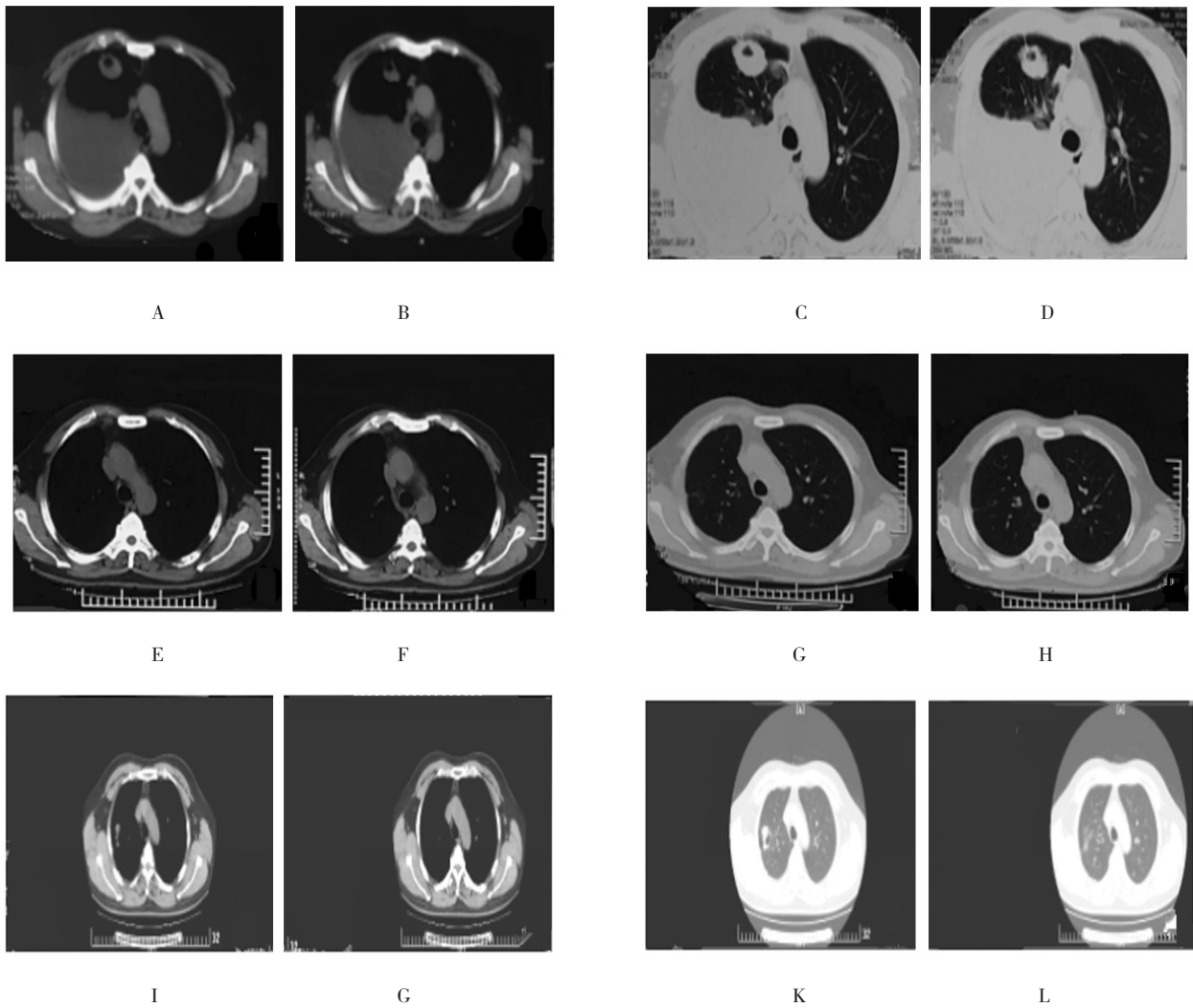
以 1 390 pg/ml 为临界值分为 $\leq 1\ 390$ pg/ml 组 (59 例) 和 $> 1\ 390$ pg/ml 组 (35 例), $\leq 1\ 390$ pg/ml 组和 $> 1\ 390$ pg/ml 组 3 年生存率分别为 33.90% (20/59)、14.29% (5/35), 两组 3 年生存率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.328$, $P = 0.037$)。见图 2。经 ROC 曲线绘制和分析, NSCLC 患者中位生存时间 (median survival time, MST) 为 17.9 个月。当 MIC-1 临界值为 1 390 pg/ml, 预测 3 年生存率的敏感性和特异性分别为 80.1% 和 69.3%。

2.6 影响靶向治疗 NSCLC 组中位生存时间的单因素和多因素分析

单因素分析显示, TNM 分期、MIC-1 水平与 NSCLC 组 MST 有关 ($P < 0.05$); 多因素分析显示, TNM 分期、EGFR 基因突变及 MIC-1 水平是影响 NSCLC 组 MST 的危险因素。见表 2。

表 1 不同病例特征的 NSCLC 患者血清 MIC-1 水平比较

影响因素	例数	MIC-1/ (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	t 值	P 值
年龄				
<60 岁	37	1 173.34 \pm 96.38	1.665	0.099
≥ 60 岁	57	1 107.83 \pm 99.26		
性别				
男	53	1 112.64 \pm 91.38	1.643	0.104
女	41	1 081.75 \pm 89.15		
TNM 分期				
III b 期	35	925.34 \pm 95.62	12.493	0.000
IV 期	59	1 187.53 \pm 99.37		
靶向治疗方案				
厄洛替尼	56	1 012.79 \pm 103.63	1.569	0.120
吉非替尼	38	979.38 \pm 97.84		
EGFR 基因突变				
阳性	57	1 015.29 \pm 101.22	1.746	0.084
阴性	37	978.68 \pm 96.31		



A ~ D: 治疗前腹部 CT 示, 胸腔有弧形液体密度影, 肺受压, 右上肺见不规则肿块, 余肺见多个小结节病灶, 纵隔、肺门及隆突未见肿大淋巴结; E ~ H: 吉非替尼治疗 8 周后复查病情好转, 临床判定为 PR; I ~ L: 持续用药治疗 41 个月后 CT 图示右上肺见不规则肿块影, 长径约 2.6 cm, 密度均匀, 与胸膜相连, 右下肺见结节影, 纵隔未见肿大淋巴结

图 1 典型病例: 男性, 50 岁, 临床诊断右肺上叶腺癌 (T₄N₀M_{1a}) IV 期, 右侧胸膜转移, 双肺转移

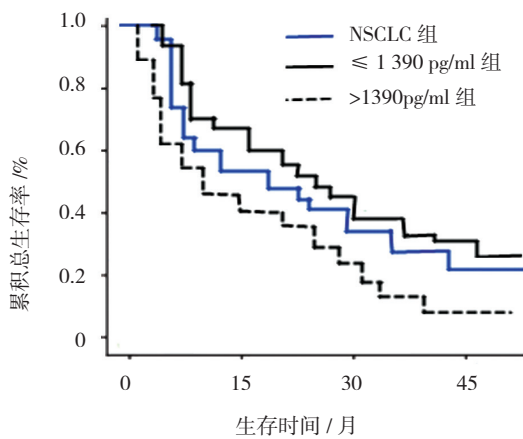


图 2 ≤ 1 390 pg/ml 组和 >1 390 pg/ml 组 3 年生存率及 NSLCC 组生存曲线

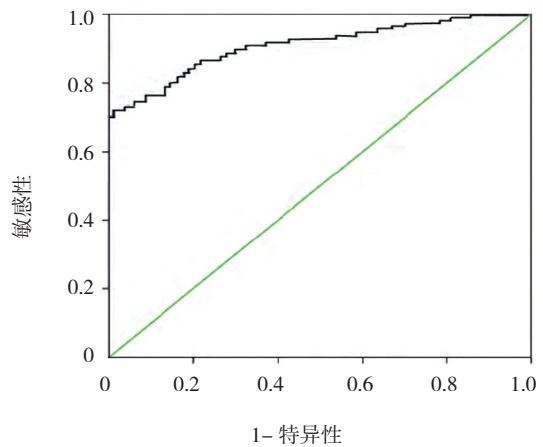


图 3 NSCLC 患者与对照组患者 MIC-1 水平 ROC 曲线

表 2 影响靶向治疗 NSCLC 患者 MST 的单因素和多因素分析

项目	单因素分析				多因素分析							
	P 值	\hat{RR}	95%CI		b	S_e	Wald χ^2 值	P 值	\hat{RR}	95%CI		
			下限	上限						下限	上限	
年龄	0.421	0.897	0.253	1.679								
性别	0.536	0.812	0.348	1.369								
TNM 分期	0.000	2.958	1.746	4.036	0.215	0.103	4.345	0.000	1.948	1.413	2.391	
靶向治疗方案	0.945	0.448	0.157	0.687								
EGFR 基因突变	0.000	2.034	1.241	2.794	0.057	0.018	8.945	0.012	1.304	0.721	1.801	
MIC-1 水平	0.000	1.657	1.167	2.251	0.157	0.071	4.865	0.029	1.171	0.967	1.298	

3 讨论

MIC-1 是转化生长因子 β 超家族的重要成员, 在胚胎发育、细胞外基质形成及组织损伤修复等中起重要作用。正常人体内 MIC-1 呈稳定低水平表达, 但在炎症细胞刺激、癌症进展及机体应激反应等作用下, MIC-1 表达上调。MIC-1 在恶性肿瘤发展过程中起双向调节作用, 癌症早期 MIC-1 可通过诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤生长; 癌症中晚期会促使癌细胞远处转移, 在肿瘤进展中起重要参与作用^[7]。多项研究指出, 胃癌、结肠癌及肝癌等患者 MIC-1 水平高表达^[8]。刘力新等^[9]指出, 肺癌患者 MIC-1 水平高于健康者。邵丹琪等^[10]认为, MIC-1 在子宫内膜癌组织中呈高表达, 阳性率 $\geq 90\%$, 且与淋巴结转移密切相关。陆兴热等^[11]指出, 胃癌患者 MIC-1 水平呈高表达, 吴佳等^[12]通过 ROC 曲线绘制和分析, 指出约登指数最大时, MIC-1 临界值为 574 pg/ml, 诊断胃癌的敏感性和特异性分别为 82% 和 83%。本研究发现, NSCLC 组 MIC-1 水平最高, 说明 MIC-1 可能参与 NSCLC 发生、进展。

中晚期 NSCLC 无法行手术治疗, 接受传统化疗的有效率也较低。随着临床对 NSCLC 患者潜在致癌驱动基因的识别 (如 EGFR、KRAS 基因突变及 RET 融合基因等), 靶向治疗成为临床治疗中晚期无法手术 NSCLC 患者的有效手段之一^[13]。目前, NSCLC 靶向治疗主要集中在 EGFR 抑制剂和 ALK 抑制剂, 其安全性和有效性已得到临床证实。吉非替尼、厄洛替尼为第一代表表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂, 有利于延长晚期中位生存周期。郭惠庄等^[14]采用厄洛替尼治疗中晚期 NSCLC 的有效率为 35.5%。2015 年美国国立综合癌症网络指南指出, 口服吉非替尼与厄洛替尼治疗进展的患者仍可从继续治疗中获益, 停止服

药后疾病进展加快^[15]。本文选择吉非替尼或厄洛替尼进行靶向治疗。

本研究中, MIC-1 可用于评估 NSCLC 患者靶向治疗疗效。马洪波等^[16]指出, MIC-1 阳性率与胰腺癌患者临床治疗效果有关。多项报道显示, EGFR 基因突变位点主要集中在外显子 18、19、21, 这些位点的基因突变可引起 EGFR 酪氨酸激酶活性增强^[17]。PETERS 等^[18]指出, EGFR 基因突变情况与 NSCLC 组靶向治疗效果密切相关。本研究分析 EGFR 基因突变与靶向治疗近期疗效的关系, 发现突变型患者治疗有效率高于野生型, 与既往研究结果一致^[19]。

国外一项研究指出, 口服吉非替尼与厄洛替尼靶向治疗的 III 期 NSCLC 组中位疾病无进展生存时间、总生存时间无差异^[20], 与本研究结果相符。多因素分析显示, MIC-1 可作为评估 NSCLC 组预后的重要指标之一。MEHTA 等^[21]指出, 高 MIC-1 水平预示着结肠癌患者有更高的死亡率。刘宇宁等^[22]分析 MIC-1 对 NSCLC 组预后的预测价值, 发现 MIC-1 可能是影响患者预后的独立危险因素。除 MIC-1 外, NSCLC 组 TNM 分期、EGFR 基因突变情况也与患者预后密切相关, 与韦文娥等^[23]和高月霞等^[24]研究结果一致。

本研究存在一定局限性 (单中心、小样本研究及随访时间短), 因此还需进行大规模、前瞻性及多中心研究, 提高研究结果客观性。本研究选取 III、IV 期 NSCLC 患者, MIC-1 水平与 NSCLC 患者临床病理特征的关系可能存在偏倚, 有待选取 I、IV 期 NSCLC 患者作进一步分析。

综上所述, MIC-1 可作为一种新的肿瘤标志物用于辅助 NSCLC 早期诊断、疗效评估及预后预测。

参 考 文 献:

- [1] 陈灿,周庆元,房卿.培美曲塞二钠联合顺铂治疗二线晚期非小细胞肺癌的疗效[J].医学临床研究,2016,33(11):2262-2263.
- [2] 吴国明,范晔.晚期非小细胞肺癌靶向治疗研究进展及思考[J].西部医学,2012,24(1):1-4.
- [3] 陶光丽,任传路,丁庆莉.巨噬细胞抑制因子1、恶性肿瘤生长因子与CA19-9联合检测对胰腺癌的临床诊断价值[J].检验医学与临床,2015,12(2):215-216.
- [4] CHRISTOPHER, AZZOLI, SHERMAN, 等.美国临床肿瘤学会IV期非小细胞肺癌化疗的临床实践指南更新[J].中国肺癌杂志,2010,13(3):171-189.
- [5] 杨锁萍,丁为民,李凯,等. EGFR 突变阴性非小细胞肺癌二、三线治疗的荟萃分析[J].东南大学学报(医学版),2015,34(6):859-867.
- [6] 杨学宁,吴一龙.实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J].循证医学,2004,4(2):85-90.
- [7] 张超,田海梅,李莱,等.巨噬细胞抑制因子-1及其联合多种标志物在肺癌早期诊断和诊断中的临床意义[J].癌症进展,2015,13(3):306-316.
- [8] 阳昕,王志东.巨噬细胞抑制因子1与癌症相关恶病质[J].肿瘤防治研究,2013,40(3):308-311.
- [9] 刘力新.肺癌患者血清中MIC-1浓度检测的临床意义[J].临床肺科杂志,2014,19(9):1673-1675.
- [10] 邵丹琪,卢丽娜,余莉萍.巨噬细胞抑制因子1和基质金属蛋白酶-7在子宫内膜癌组织中的表达及意义[J].广东医学,2014,35(17):2743-2746.
- [11] 陆兴热,陈凤羽,杨德兴,等. MIC-1、G17及PG1对胃癌诊断价值及感染病原菌的影响研究[J].中国现代医学杂志,2016,26(24):47-50.
- [12] 吴佳,杨力,陶伟,等.血清巨噬细胞抑制因子1检测对胃癌的诊断价值[J].宁夏医科大学学报,2014,36(6):638-640.
- [13] 毛明辉,杨彦杰,谭顶岭,等.中晚期非小细胞肺癌维持治疗的对比研究[J].重庆医学,2012,41(33):3483-3485.
- [14] 郭惠庄,余盛龙,陈汉威. MRI在非小细胞肺癌靶向治疗疗效评价中的应用[J].山东医药,2013,53(42):67-68.
- [15] CAPPUZZO F, CIULEANU T, STELMAKH L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study[J]. Lancet Oncology, 2010, 11(6): 521.
- [16] 马洪波,黄涛,韩凤,等. MIC-1对胰腺癌患者的早期诊断、转移及疗效的临床价值研究[J].现代预防医学,2012,39(9):2249-2250.
- [17] STEWART E L, TAN S Z, LIU G, et al. Known and putative mechanisms of resistance to EGFR targeted therapies in NSCLC patients with EGFR mutations-a review[J]. Translational Lung Cancer Research, 2015, 4(1): 67.
- [18] PETERS M L, COSTA D B, RANGACHARI D. Compound uncommon EGFR mutations in a patient with advanced NSCLC and durable response to sequential EGFR targeted therapies[J]. Journal of Thoracic Oncology Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 2017, 12(4): e35.
- [19] 刘冰,刘毅,刘雪,等. 264例肺癌患者EGFR基因突变及TKI类药物临床疗效分析[J].第三军医大学学报,2015,37(4):378-380.
- [20] URATA Y, KATAKAMI N, MORITA S, et al. Randomized phase III study comparing gefitinib with erlotinib in patients with previously treated advanced lung adenocarcinoma: WJOG 5108L[J]. Journal of Clinical Oncology, 2016, 34(27): 3248.
- [21] MEHTA R S, CHONG D Q, SONG M, et al. Association between plasma levels of macrophage inhibitory cytokine-1 before diagnosis of colorectal cancer and mortality[J]. Gastroenterology, 2015, 149(3): 614-622.
- [22] 刘宇宁,王小兵,王腾,等.巨噬细胞抑制因子1与早期非小细胞肺癌诊断及预后相关性[J].中国肺癌杂志,2016,19(4):207-215.
- [23] 韦文娥,利基林,宁淑芳,等. EGFR 19-del和L858R突变型NSCLC患者预后比较[J].山东医药,2016,56(17):22-25.
- [24] 高月霞,黄彬莹,吴桂云,等. 610例Ⅲ、Ⅳ期非小细胞肺癌患者预后生存分析[J].中华疾病控制杂志,2015,19(1):74-77.

(唐勇 编辑)