

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.32.008
文章编号: 1005-8982 (2018) 32-0044-07

临床病理学因素、c-MET 对 I B 期非小细胞肺癌切除术患者预后的影响

姜丽真¹, 尹涛², 石庆芳¹, 周风举¹

(河北省衡水市哈励逊国际和平医院 1. 肿瘤内科, 2. 脑外科, 河北 衡水 053000)

摘要: 目的 探讨多发性临床病理学危险因素和 c-MET 过表达对 I B 期非小细胞肺癌 (NSCLC) 切除术患者预后的影响。**方法** 回顾性分析 118 例 I B 期 NSCLC 切除术患者的临床资料。采用 Kaplan-Meier 法分析其生存率, Cox 模型分析预后及复发的影响因素。**结果** 年龄 >64 岁、吸烟史、低分化、胸膜受累、脉管受侵、c-MET 阳性为 I B 期 NSCLC 患者预后生存的影响因子 ($P < 0.05$)。脉管受侵与胸膜受累、脉管受侵与 c-MET 阳性共存为 I B 期 NSCLC 患者无进展生存期 (PFS)、特异性生存率 (CSS) 的独立影响因素 ($P < 0.05$)。脉管受侵与低分化、低分化与 c-MET 共存为 I B 期 NSCLC 患者 PFS、总生存率 (OS) 的独立影响因素 ($P < 0.05$)。c-MET 阳性为局部复发的危险因素 ($P < 0.05$), 而脉管受侵为远处转移的危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** 脉管受侵和 c-MET 阳性表达为 I B 期 NSCLC 患者预后的独立危险因素, 具有多种临床病理学因素的患者生存率低于单一因素的患者, 建议有 ≥ 2 种临床病理学因素的患者接受术后辅助化疗。

关键词: 非小细胞肺癌; I B 期; 危险因素; c-MET; 预后

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

Effect of clinicopathological risk factors and c-MET over-expression on prognosis of patients undergoing resection of stage IB non-small cell lung cancer

Li-zhen Jiang¹, Tao Yin², Qing-fang Shi¹, Feng-ju Zhou¹

(1. Department of Oncology, 2. Department of Cerebral Surgery, Harrison International Peace Hospital, Hengshui, Hebei 053000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of multiple clinicopathological risk factors and c-MET over-expression on prognosis of the patients undergoing resection of stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Totally 118 patients with stage IB NSCLC undergoing surgical resection were analyzed retrospectively. The clinicopathological factors and c-MET expression were analyzed. Kaplan-Meier method was used to analyze the survival rate. Cox model was used for analysis of the influencing factors of prognosis and recurrence. **Results** Age (>64 years), smoking history, poor differentiation, pleural involvement, vascular invasion, and c-MET positivity were the factors influencing the prognosis of NSCLC in stage IB ($P < 0.05$). Coexistence of vascular invasion and pleural involvement, vascular invasion and c-MET positivity were the independent factors influencing progression-free survival (PFS) and cancer-specific survival (CSS) ($P < 0.05$). Coexistence of vascular invasion and low differentiation, low differentiation and c-MET were the independent factors influencing PFS and overall survival of the patients with stage IB NSCLC ($P < 0.05$). C-MET positivity was the risk factor for local recurrence ($P < 0.05$), while vascular invasion was the risk factor for distant metastasis ($P < 0.05$). **Conclusions** Vascular invasion and c-MET positive expression are the independent risk factors for prognosis of the patients with

收稿日期: 2018-05-30

stage IB NSCLC. The survival rate of the patients with multiple clinicopathological factors is significantly lower than that of the patients with a single factor. It is suggested that the patients with two or more clinicopathological factors accept adjuvant chemotherapy.

Keywords: non-small cell lung cancer; stage IB; risk factor; c-MET; prognosis

I B 期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者术后是否需要行辅助化疗存在争议^[1]。有报道指出, 具有高危因素的 I B 期 NSCLC 患者可考虑行术后辅助化疗, 但这些高危因素尚无充足的循证医学证据^[2]。即使 I B 期患者术后接受辅助化疗, 其获益率也存在争议^[3]。c-MET 是肝细胞生长因子的受体酪氨酸激酶, 被证实为 NSCLC 患者的不良预后因素^[4]。本研究旨在探讨多发临床病理学因素、c-MET 与 I B 期 NSCLC 患者手术预后的关系, 以期为 I B 期 NSCLC 患者术后是否接受辅助化疗提供可靠的证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2010 年 1 月 -2012 年 12 月在河北省衡水市哈励逊国际和平医院接受手术治疗的 NSCLC 患者 118 例, 手术方式为肺叶切除术联合同侧肝门和纵隔区淋巴结清扫术。所有患者根据 2017 年第 8 版国际抗癌联盟 (Union for International Cancer Control, UICC) 制定的有关于 TNM 分期标准执行^[5], 同时结合术前颅脑 CT、胸部 CT、全身骨扫描、腹部 B 超, 以及术后病理诊断为 I B 期 (即 T_{2a}N₀M₀)。纳入标准: ①术前未行辅助放疗; ②按照 2017 年第 8 版 UICC 制定的 TNM 分期标准, 确定为 T_{2a}N₀M₀, 为 R0 切除患者; ③术后随访患者有完整治疗者; ④肿瘤最大直径 >4 cm。

1.2 资料收集

1.2.1 术前评估 主要包含胸部 CT、颅脑 CT、全身骨扫描、腹部 B 超, 均未发现转移, 无手术禁忌证。

1.2.2 临床病理特征 主要包括性别、年龄、组织学类型、分化程度、胸膜受累情况、脉管是否受侵、术后辅助化疗等。

1.2.3 化疗方案 针对术后辅助化疗主要是患者接受手术后 4 ~ 8 周内行铂类为基础的辅助化疗, 具体方案如下: 长春瑞滨联合顺铂、培美曲塞联合顺铂或卡铂、吉西他滨联合顺铂或卡铂、紫杉醇联合顺铂或卡铂, 术后化疗中位时间为 4 个周期。

1.3 免疫组织化学染色

所有患者病理组织用 10% 甲醛固定, 石蜡包埋。由 2 位经验丰富病理专家用免疫组织化学法 (MY-2300 型自动染色仪, 北京富瑞恒创科技有限公司) 进行染色, 采用石蜡切片, 在 5% H₂O₂ 双氧水 - 甲醇的水溶液中室温孵育 20 min, 用正常山羊血清封闭 10 min, 在湿盒中加入 c-MET 抗体 (北京索宝生物科技有限公司), 室温孵育 1.5 h, 滴加生物素标记的辣根酶二抗孵育 0.5 h, 二氨基联苯胺显色, 苏木精对比染色细胞核, 梯度乙醇脱水 (按照 75%、95% 和 100% 的梯度), 二甲苯透明脱水, 中性树脂封片, 镜检。用半定量进行判定, 随机选取 5 个视野, 在 400 倍高倍镜下观察每 100 个细胞中的阳性细胞数。c-MET 染色强度: 无染色或 <50% 肿瘤细胞呈浅黄色为阴性 (计 0 分); >50% 肿瘤细胞呈浅黄色, 且 <50% 肿瘤细胞呈黄色为弱阳性 (计 1 分); >50% 肿瘤细胞呈黄色, 且 <50% 肿瘤细胞呈棕黄色为阳性 (计 2 分), >50% 肿瘤细胞呈棕黄色、棕色为强阳性 (计 3 分)。c-MET 阳性表达率为阳性和强阳性患者例数与总例数的百分比。

1.4 术后随访

所有患者手术治疗后进行随访, 随访方式主要有电话、门诊等形式。随访内容包括病史、体格检查, 以及胸部 CT 检查。复查时间: 术后 1 年内, 1 次 / 3 个月; 术后 2 ~ 3 年, 1 次 / 6 个月; 术后 3 年, 1 次 / 1 年。临床医师需要仔细询问患者生活质量, 同时检查腹部 CT、颅脑 CT 及体征等确定是否出现复发, 以及后续的治疗。随访截止时间 2017 年 10 月 1 日。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。主要分析指标: 无进展生存期 (progression-free survival, PFS)、总生存率 (overall survival rate, OS)、肿瘤特异性生存率 (cancer specific survival rate, CSS)。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 比较用 Log-rank χ^2 检验, 影响因素的分析采用 Cox 风险比例模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

118 例患者中男性 80 例 (67.80%), 女性 38 例 (32.20%); 年龄 49 ~ 77 岁, 中位年龄 64 岁; 有吸烟史 57 例 (48.31%)。体能状态评分: 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分 1 ~ 2 分 73 例 (61.86%), 0 分 45 例 (38.14%)。组织学类型: 腺癌 79 例 (66.95%), 鳞状细胞癌 33 例

(27.97%), 其他 6 例 (5.08%)。分化程度: 低分化 53 例 (44.92%), 中、高分化 65 例 (55.08%)。术后辅助化疗: 接受辅助化疗 67 例 (56.78%), 未接受辅助化疗 51 例 (43.22%)。胸膜受累者 49 例 (41.53%), 脉管侵犯 39 例 (33.05%)。c-MET 染色结果显示, 0 分 41 例 (34.75%), 1 分 38 例 (32.20%), 2 分 30 例 (25.42%), 3 分 9 例 (7.63%), c-MET 阳性表达率为 33.05% (39/118) (见图 1)。

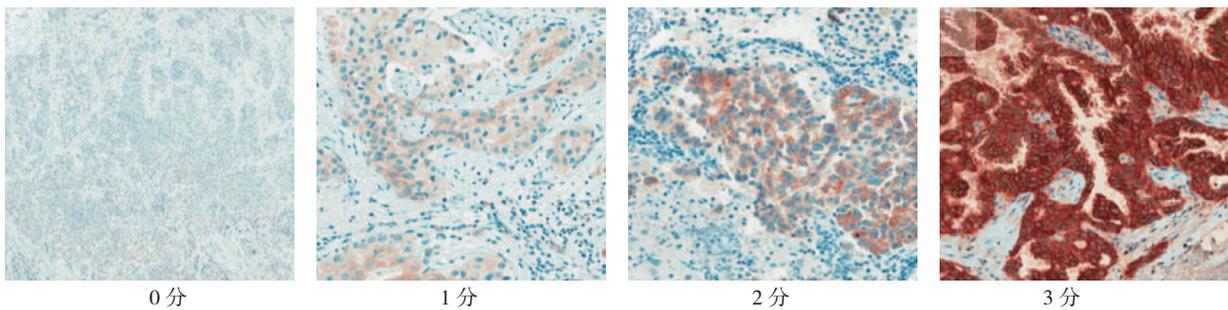


图 1 肿瘤细胞 c-MET 染色结果 (免疫组织化学法 × 400)

2.2 临床病理学因素、c-MET 与 PFS、OS 及 CSS 的单因素分析结果

2.2.1 单因素分析 118 例患者中, 37 例患者 (31.36%) 出现复发, 46 例患者 (38.98%) 术后死亡, 其中 32 例患者 (27.12%) 死于癌症进展, 随访患者中位生存时间 43 个月。单因素分析显示, 年龄 > 64 岁、低分化与 OS 有关 ($P < 0.05$); 吸烟史与 CSS 有关 ($P < 0.05$); 胸膜受累、脉管受侵、c-MET 阳性与 PFS 有关 ($P < 0.05$)。见表 1 和图 2。

2.2.2 Cox 风险比例模型 年龄 > 64 岁 [OS: $\hat{HR}=2.307$ (95%CI: 1.244, 4.569), $P=0.010$]、吸烟史 [OS: $\hat{HR}=2.571$ (95%CI: 1.364, 4.903), $P=0.003$; CSS: $\hat{HR}=2.791$ (95%CI: 1.202, 6.638), $P=0.022$]、低分化 [OS: $\hat{HR}=3.996$ (95%CI: 1.662, 6.554), $P=0.011$]、胸膜受累 [PFS: $\hat{HR}=2.432$ (95%CI: 1.188, 4.556), $P=0.029$]、脉管受侵 [PFS: $\hat{HR}=2.750$ (95%CI: 1.392, 5.382), $P=0.013$; CSS: $\hat{HR}=2.687$ (95%CI: 1.278, 5.504), $P=0.025$]、c-MET 阳性 [(PFS:

表 1 临床病理学因素、c-MET 与 I B 期 NSCLC 患者预后生存的单因素分析参数

因素	PFS				OS				CSS			
	\hat{HR}	95%CI		P 值	\hat{HR}	95%CI		P 值	\hat{HR}	95%CI		P 值
		下限	上限			下限	上限			下限	上限	
年龄 > 64 岁	1.089	0.675	2.114	0.792	2.197	1.204	4.881	0.017	1.556	0.762	3.007	0.237
男性	1.098	0.609	2.418	0.675	1.218	0.465	2.882	0.419	2.694	0.897	8.112	0.074
吸烟史	1.564	0.806	3.087	0.197	2.382	1.276	4.652	0.007	2.512	1.107	5.276	0.038
ECOG 评分 1、2 分	0.864	0.452	2.043	0.652	1.027	0.637	1.994	0.893	1.008	0.516	2.318	0.993
术后辅助化疗	1.687	0.718	3.762	0.221	1.076	0.473	2.357	0.906	1.337	0.542	3.649	0.531
非腺癌	1.085	0.562	2.213	0.214	1.654	0.892	3.014	0.112	1.765	0.789	3.951	0.171
低分化	2.674	0.951	7.772	0.067	3.804	1.723	12.091	0.023	3.222	0.863	13.452	0.176
胸膜受累	1.997	1.032	4.969	0.040	2.023	0.897	4.987	0.342	1.256	0.549	4.432	0.587
脉管受侵	2.798	1.336	5.467	0.011	1.334	0.716	2.503	0.368	2.301	1.017	5.070	0.034
c-MET 阳性	2.501	1.276	4.876	0.007	1.226	0.657	2.287	0.551	2.278	0.897	4.334	0.109

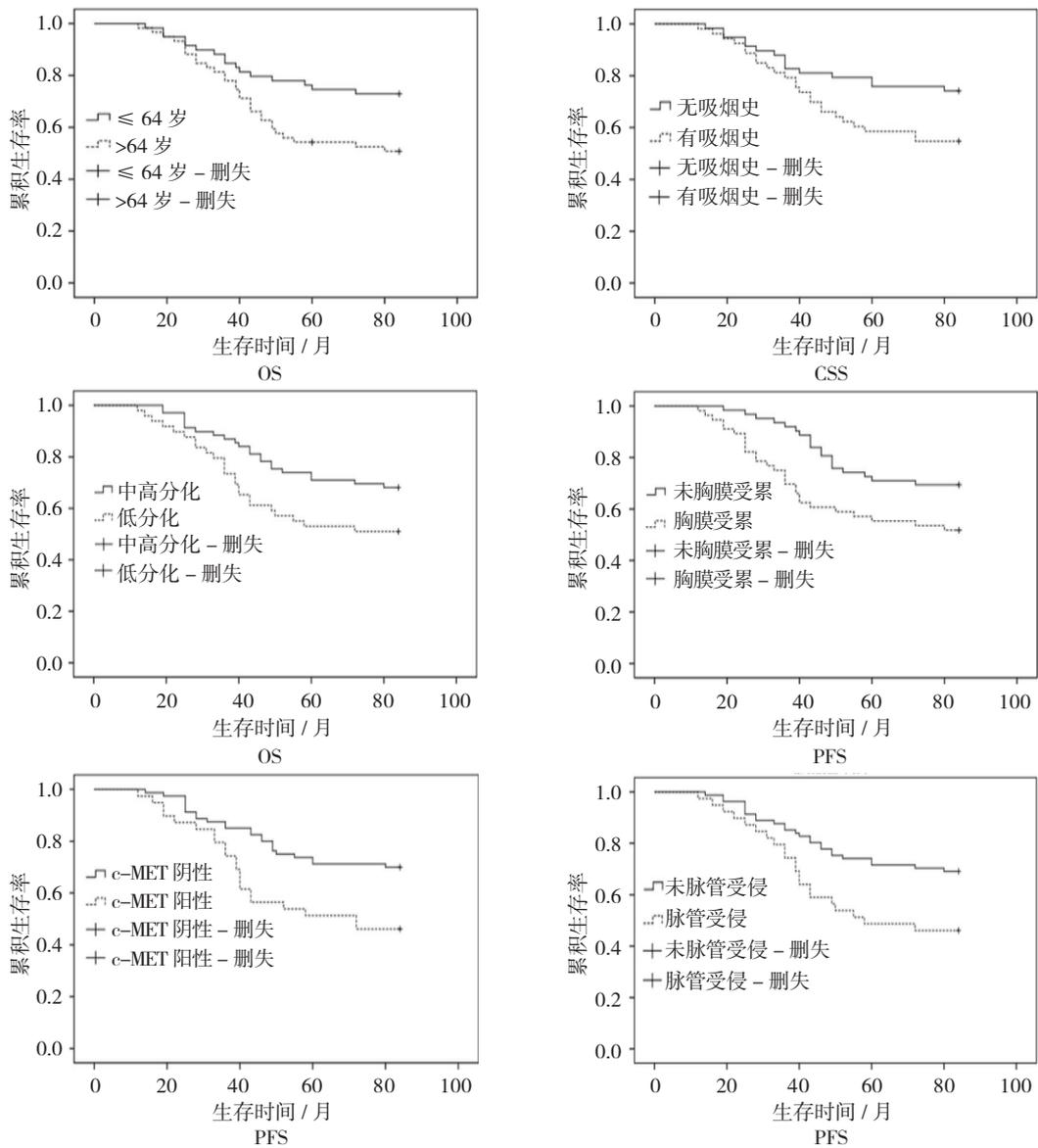


图 2 不同因素的生存曲线图

$\hat{HR}=2.902$ (95%CI : 1.417, 5.023), $P=0.001$] 为 I B 期 NSCLC 患者预后生存的影响因素。

2.2.3 各亚组生存情况比较 以年龄 >64 岁、吸烟史、低分化、胸膜受累、脉管受侵、c-MET 阳性为分层因素, 各亚组患者的 PFS 比较, 经 Log-rank χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=3.732, 4.831, 7.294, 5.521$ 和 $5.106, P=0.032, 0.062, 0.001, 0.026$ 和 0.017)。见图 2。

2.3 临床病理学因素与 c-MET 共存对患者生存的影响

2.3.1 单因素分析 为进一步明确临床共存危险因素与 I B 期 NSCLC 患者预后的关系, 本研究将临床病理学高危因素与 c-MET 在患者中共存的因素进行分析, 结果显示, 低分化、胸膜受累、c-MET 阳性

共存与 I B 期 NSCLC 患者 OS 有关 ($P < 0.05$), 脉管受侵、c-MET 阳性、低分化、胸膜受累共存与 I B 期 NSCLC 患者疾病 PFS 有关 ($P < 0.05$), 脉管受侵、c-MET 阳性、低分化共存与 CSS 有关 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3.2 Cox 风险比例模型 脉管受侵与胸膜受累 [PFS : $\hat{HR}=4.883$ (95%CI : 1.892, 11.074), $P=0.017$; CSS : $\hat{HR}=2.796$ (95%CI : 1.542, 9.630), $P=0.039$]、脉管受侵与 c-MET 阳性 [PFS : $\hat{HR}=4.966$ (95%CI : 2.035, 10.008), $P=0.023$; CSS : $\hat{HR}=4.227$ (95%CI : 1.998, 11.455), $P=0.036$] 共存为 I B 期 NSCLC 患者 PFS、CSS 预后独立影响因素。脉管受侵与低分化 [PFS : $\hat{HR}=2.991$ (95%CI : 1.509, 5.877), $P=0.026$; OS :

表 2 临床病理学因素与 c-MET 的共存因素对 I B 期 NSCLC 预后的影响

共存因素	PFS				OS				CSS			
	\hat{HR}	95%CI		P 值	\hat{HR}	95%CI		P 值	\hat{HR}	95%CI		P 值
		下限	上限			下限	上限			下限	上限	
低分化及胸膜受累	--	--	--	--	1.991	1.023	3.902	0.048	--	--	--	--
低分化及脉管受侵	3.287	1.672	6.562	0.003	--	--	--	--	2.392	1.078	5.648	0.029
胸膜受累及脉管受侵	5.192	2.463	12.912	0.000	--	--	--	--	3.886	1.642	10.099	0.008
低分化及 c-MET 阳性	2.944	1.507	5.833	0.001	2.197	1.163	4.809	0.011	2.557	1.202	5.693	0.011
胸膜受累及 c-MET 阳性	2.007	1.043	3.988	0.046	--	--	--	--	--	--	--	--
脉管受侵及 c-MET 阳性	5.238	2.343	11.052	0.000	2.479	1.189	5.601	0.015	3.767	1.672	9.288	0.002

$\hat{HR}=2.458$ (95%CI : 1.369, 5.023), $P=0.043$]、低分化与 c-MET [PFS : $\hat{HR}=3.451$ (95%CI : 1.889, 7.674), $P=0.022$; OS : $\hat{HR}=2.842$ (95%CI : 1.553, 5.978), $P=0.029$] 共存为 I B 期 NSCLC 患者 PFS、OS 预后独立影响因素。

2.4 临床病理学因素与 c-MET 对局部复发、远处转移的影响

2.4.1 单因素分析 36 例复发患者中, 16 例为局部

复发, 20 例为远处转移。单因素分析结果显示, 胸膜受累、c-MET 阳性为局部复发的危险因素 ($P<0.05$), 而脉管受侵、低分化为远处转移的危险因素 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4.2 Cox 风险比例模型 c-MET 阳性 [$\hat{HR}=3.992$ (95%CI : 1.065, 9.762), $P=0.037$] 为局部复发的危险因素, 而脉管受侵 [$\hat{HR}=5.652$ (95%CI : 1.867, 13.873), $P=0.000$] 为远处转移的危险因素。

表 3 局部复发和远处转移的危险因素的单因素分析参数

因素	局部复发				远处转移			
	\hat{HR}	95%CI		P 值	\hat{HR}	95%CI		P 值
		下限	上限			下限	上限	
年龄 >64 岁	0.762	0.332	2.251	0.588	1.017	0.464	2.653	0.991
男性	0.439	0.186	1.543	0.652	2.117	0.647	6.774	0.224
吸烟史	0.784	0.317	2.466	0.686	2.231	0.857	6.301	0.103
ECOG 评分 1、2 分	1.548	0.488	5.612	0.422	0.577	0.291	1.499	0.278
术后辅助化疗	2.231	0.549	8.776	0.270	2.110	0.597	7.881	0.250
非腺癌	0.792	0.296	2.699	0.705	1.113	0.554	3.086	0.826
低分化	0.963	0.281	3.767	0.956	6.071	2.771	12.534	0.017
胸膜受累	1.691	1.087	3.408	0.042	2.005	0.779	5.363	0.167
脉管受侵	0.786	0.249	2.775	0.712	5.041	1.829	13.908	0.002
c-MET 阳性	3.297	1.109	9.553	0.048	1.444	0.547	3.908	0.467

3 讨论

以往的研究显示, 肿瘤直径 ≥ 4 cm 的 I B 期 NSCLC 患者需要考虑术后辅助化疗^[6]。在新版美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer

Network, NCCN) 指南中也指出肿瘤直径 >4 cm 为 I B 期 NSCLC 患者的高危因素, 建议术后辅助化疗, 需要指出的是第 8 版 UICC 已经将 TNM 分期做了新的修正, 其中 T_{2a} 期肿瘤直径由 $>3 \sim 5$ cm 改为 $>3 \sim 4$ cm^[5],

因此本研究中未将肿瘤大小作为术后的高危因素。本研究发现, 患者年龄 >64 岁为患者术后的高危因素, 而有吸烟史患者术后较无吸烟史患者预后差, 为患者术后 OS、CSS 独立危险因素。

除了肿瘤直径 >4 cm 为 I B 期 NSCLC 患者术后高危因素, 新版 NCCN 指南还将低分化、血管受侵、楔形切除、脏层胸膜受累及 N_x 等高危因素作为手术切缘阴性的 I B 期 NSCLC 患者术后辅助化疗的危险因素^[5]。但是需要指出的是, 这些高危因素尚无充足的循证医学证据, 这也是本研究将多个临床病理学因素及 c-MET 纳入研究的主要原因。本研究除发现吸烟史、年龄大 (>64 岁) 为 I B 期 NSCLC 患者术后高危因素外, 通过单因素及多变量分析发现, 脉管受侵和 c-MET 为 I B 期 NSCLC 患者术后高危因素, 均与疾病无进展生存率有关。需要指出的是, 目前 UICC 并未将脉管受侵作为分期标准, 而 NCCN 也并未将脉管受侵作为 I B 期患者术后接受辅助化疗的危险因素, 而脉管受侵已经被证实与几种类型的癌症生存率有关^[7-9], 本研究也证实脉管受侵与 I B 期患者 PFS、CSS 有关, 在评估多种共存因素对 I B 期 NSCLC 预后的影响时, 本研究也发现脉管受侵与低分化、胸膜受累、c-MET 阳性共存时对患者均有影响, 提示脉管受侵为 I B 期 NSCLC 患者预后的独立危险因素。

值得提出的是, 在本研究中虽然低分化、胸膜受累及 c-MET 与 I B 期 NSCLC 预后有一定关系, 但是只是影响其中一个方面, 如低分化主要与 I B 期患者 OS 有关, 胸膜受累、c-MET 只与 I B 期患者 PFS 有关, 但当 2 种因素共存时, 则对患者有更为重要的影响, 如低分化与 c-MET、脉管受侵共存时, 不仅对 PFS 有影响, 而且对 OS 有影响; 脉管受侵与胸膜受累、c-MET 共存时不仅对 PFS 有影响, 而且对 CSS 有影响, 提示多种临床病理学因素共存对患者预后具有重要影响, 建议患者术后接受辅助化疗, 提高生存率。

c-MET 是肝细胞生长因子高亲和受体, 其主要是由间质细胞经脱水反应后产生的异二聚体。有研究发现, c-MET 过表达与 NSCLC 预后差有关^[10]。另有研究发现, c-MET 为 NSCLC 手术切除患者预后不良危险因素^[11]。但需要指出的是, c-MET 是否与早期 NSCLC 预后有关, 尚未有充足证据。通过本研究发现, c-MET 与 I B 期患者术后 PFS 有关; 进

一步研究 c-MET 与脉管受侵、胸膜受累、低分化等因素共存时发现, c-MET 与以上 3 种高危因素的任意 1 种共存时对患者预后都产生更为明显的影响, 这也表明 c-MET 为 I B 期 NSCLC 患者预后的影响因素, 建议 c-MET 高表达患者接受术后辅助化疗。

c-MET 阳性为局部复发的危险因素, 而脉管受侵为远处转移的危险因素。脉管受侵为 NSCLC 患者远处转移的不利因素, 主要缘于血管、淋巴管为肿瘤细胞的存储库, 为肿瘤细胞转移、扩散的常见途径。因此, 笔者认为脉管受侵患者需要进行后续评估治疗, 从而预防远处转移。目前有关于 c-MET 与 NSCLC 局部复发关系的研究报道较少, c-MET 过表达与 NSCLC 局部复发是否有关尚不清楚, c-MET 与癌症进展的关系复杂, 主要有肿瘤细胞增殖、肿瘤迁移、肿瘤浸润、血管生成和细胞凋亡等^[12]。本研究发现, c-MET 与 I B 期患者局部复发有关, 提示 c-MET 可能参与 NSCLC 的发生、发展。

综上所述, 脉管受侵和 c-MET 阳性表达为 I B 期 NSCLC 预后独立危险因素, 具有多种临床病理学因素的患者生存率低于单一因素患者, 建议有 ≥ 2 种临床病理学因素患者接受术后辅助化疗。

参 考 文 献:

- [1] HE J, SHEN J, YANG C, et al. Adjuvant chemotherapy for the completely resected stage IB nonsmall cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(22): e903.
- [2] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al. Non-small cell lung cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(4): 504-535.
- [3] CHEN Z, LUO Q, ZHOU Z, et al. Endostar in combination with postoperative adjuvant chemotherapy prolongs the disease free survival of stage IIIA NSCLC patients with high VEGF expression[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 79703-79711.
- [4] GOZDZIK-SPYCHALSKA J, SZYSZKA-BARTH K, SPYCHALSKI L, et al. c-MET inhibitors in the treatment of lung cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2014, 15(4): 670-682.
- [5] 叶波, 赵珩. 第八版国际肺癌 TNM 分期修订稿解读 [J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(6): 337-342.
- [6] KIM I H, LEE I H, LEE J E, et al. Prognostic impact of multiple clinicopathologic risk factors and c-MET overexpression in patients who have undergone resection of stage IB non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17(5): e31-e43.

- [7] KINOSHITA T, OHTSUKA T, YOTSUKURA M, et al. Prognostic impact of preoperative tumor marker levels and lymphovascular invasion in pathological stage I adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(4): 619-628.
- [8] MONTAGNANI F, CRIVELLI F, APRILE G, et al. Long-term survival after liver metastasectomy in gastric cancer: Systematic review and meta-analysis of prognostic factors[J]. Cancer Treat Rev, 2018, 69: 11-20.
- [9] AL-ALAO B S, GATELY K, NICHOLSON S, et al. Prognostic impact of vascular and lymphovascular invasion in early lung cancer[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2014, 22(1): 55-64.
- [10] PASQUINI G, GIACCONE G. C-MET inhibitors for advanced non-small cell lung cancer[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2018, 27(4): 363-375.
- [11] ZENG J, ZHANG H, TAN Y, et al. Aggregation of lipid rafts activates c-met and c-Src in non-small cell lung cancer cells[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 611.
- [12] 吴美玉, 玄香兰, 王富佳, 等. c-Met 抑制剂 SU11274 在 HGF 诱导不同 EGF R 基因型非小细胞肺癌细胞对厄罗替尼耐药的逆转作用 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2015, 22(4): 427-431.

(童颖丹 编辑)

欢迎订阅《中国现代医学杂志》

《中国现代医学杂志》创刊于 1991 年, 系中国科技论文统计源期刊、北大中文核心期刊、中国核心学术期刊 (RCCSE) (A-) 及湖南省十佳期刊, 被中国知网、万方数据库、超星域出版、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ) 等国内外多个检索系统收录。本刊是中华人民共和国教育部主管的综合性医学学术期刊, 以服务于广大医药卫生科技人员, 促进国内外医学学术交流和医学事业发展为宗旨。由中南大学、中南大学湘雅医院主办, 湖南省湘雅医学期刊社有限公司出版。

《中国现代医学杂志》辟有基础研究·论著、临床研究·论著、综述、新进展研究·论著、临床报道、学术报告、病例报告等栏目。主要刊登国内外临床医学、基础医学、预防医学以及医学相关学科的新理论、新技术、新成果, 以及医院医疗、教学、科研、管理最新信息、动态等内容。读者为广大医药卫生工作者。

《中国现代医学杂志》为旬刊, 国际标准开本 (A4), 全刊为彩色印刷, 无线胶装。内芯采用 90 g 芬欧汇川雅光纸 (880×1 230 mm), 封面采用 200 g 紫鑫特规双面铜版纸 (635×965 mm) 印刷, 每个月 10、20、30 日出版。定价 25 元/册, 全年 900 元。公开发行, 国内统一刊号: CN 43-1225/R; 国际标准刊号: ISSN 1005-8982; 国内邮发代号: 42-143。欢迎新老用户向当地邮局(所)订阅, 漏订或需增订者也可直接与本刊发行部联系订阅。

联系地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国现代医学杂志》发行部, 邮编: 410008

电话: 0731-84327938; 传真: 0731-89753837; E-mail: journal@zgxdyx.com

唯一官网网址: www.zgxdyx.com