

# 非小细胞肺癌LVD、MVD、CEAmRNA及KAI1和Kiss-1的表达与患者预后关系的研究

汪国文 王祖义 黎传奎 王萍 柴大敏 承泽农

**【摘要】**背景与目的 目前对非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）患者预后的研究很多，有些临床病理因素已被公认与预后有关，本研究旨在对淋巴管密度（lymphatic vessel density, LVD）、微血管密度（microvessel density, MVD）及癌胚抗原信使核糖核酸（carcinoembryonic antigen messenger ribonucleic acid, CEAmRNA）和肿瘤转移抑制基因KAI1、Kiss-1的表达与NSCLC患者预后的关系进行探讨。方法 选取57例NSCLC患者，采用逆转录巢式聚合酶链反应（nested-RT-PCR）和微流控芯片（micro-fluid chip）技术对外周血CEAmRNA的表达进行检测；采用免疫组织化学技术对肺癌组织LVD、MVD和KAI1、Kiss-1的表达进行检测，并对所有患者进行随访分析。结果 全组的5年生存率为18%，中位生存期为34个月；单因素分析显示TNM分期、淋巴结有无转移、CEAmRNA的阳性表达、MVD、LVD和Kiss-1的表达对生存有影响；多因素分析显示TNM分期、淋巴结有无转移和CEAmRNA的表达是影响预后的独立危险因素。结论 在NSCLC患者中MVD、LVD和Kiss-1及CEAmRNA的表达可以在一定程度上反映患者的预后。

**【关键词】** 肺肿瘤；癌胚抗原；肿瘤转移抑制基因；KAI1；Kiss-1；预后

**【中图分类号】** R734.2

## Relationship among the Expression of Lymphatic Vessel Density, Microvessel Density, Carcinoembryonic Antigenic mRNA, KAI1, and Kiss-1, and Prognosis in Patients with Non-small Cell Lung Cancer

Guowen WANG<sup>1</sup>, Zuyi WANG<sup>1</sup>, Chuankui LI<sup>1</sup>, Ping WANG<sup>2</sup>, Damin CHAI<sup>2</sup>, Zenong CHENG<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiothoracic Surgery; <sup>2</sup>Department of pathology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China

Corresponding author: Zuyi WANG, E-mail: wgwzj@163.com

**【Abstract】 Background and objective** In recent years, many studies have revealed the prognosis in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). In general, some clinic-pathological parameters have been related with prognosis. The aim of this study is to detect the relationship among lymphatic vessel density (LVD), microvessel density (MVD), expression of carcinoembryonic antigen (CEA) mRNA, metastasis suppressor genes (KAI1 and Kiss-1), and the prognosis of NSCLC patients. **Methods** Blood samples were collected from 57 cases of NSCLC. The transcription of CEA mRNA was detected via nested reverse transcriptase-polymerase chain reaction and micro-fluid chip. Immunohistochemistry was performed to detect the expression of LVD, MVD, KAI1 and Kiss-1 in the patients. All follow-up data were collected and analyzed. **Results** The overall five-year survival rate was 18%, and the median survival was 34 months. TNM stage, lymph node metastasis, and expression of MVD, LVD, CEA mRNA and Kiss-1 were factors to survival, as determined via single survival analysis. Multivariate analysis demonstrated that TNM stage, lymph node metastasis, and expression of CEA mRNA were independent prognostic factors for NSCLC patients. **Conclusion** The expression of MVD, LVD, Kiss-1 and CEA mRNA is related to the prognosis of NSCLC.

**【Key words】** Lung neoplasms; Carcinoembryonic antigen; Tumor metastasis suppressor gene; KAI1; Kiss-1; Prognosis

This study was supported by grants from Education Department of Anhui (to Zuyi WANG)(No.2002KJ220, No.KJ2008B53ZC) and Bengbu Medical College (to Guowen WANG)(No.BY1026).

本研究受安徽省教育厅科研基金（No.2002KJ220, No.KJ2008B53ZC）和蚌埠医学院科研基金（No.BY1026）资助

作者单位：233004 安徽，蚌埠医学院第一附属医院胸心外科（汪国文，王祖义，黎传奎）；病理科（王萍，柴大敏，承泽农）（通讯作者：王祖义，E-mail: wgwzj@163.com）

肺癌已成为癌症死亡的主要原因，每年大约有120万人死于肺癌，其中非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）占肺癌的80%以上<sup>[1]</sup>。其预后主要由分期决定，同时不同的分期也决定了治疗方案的选择<sup>[2]</sup>。

NSCLC总的5年生存率相对较差,对于外科切除术后的患者5年生存率从Ia期的70%到IIIa期的25%,大部分都是死于肿瘤的转移复发。同一分期不同的生存情况提示有影响预后的其它因素存在<sup>[2]</sup>。本文通过对NSCLC预后的影响因素进行分析,包括各临床病理因素及微血管密度(microvessel density, MVD)、淋巴管密度(lymphatic vessel density, LVD)、外周血癌胚抗原(carcinoembryonic antigen messenger ribonucleic acid, CEAmRNA)和转移抑制基因KAI1和Kiss-1的表达情况,探讨影响肺癌预后的可能因素,以期对NSCLC的综合治疗提供有意义的指导。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象和标本采集** 收集蚌埠医学院第一附属医院胸外科2005年12月-2006年8月行手术治疗的NSCLC病例共60例,剖胸探查1例,操作中标本破坏2例,实际入选57例。57例中男性46例,女性11例;鳞癌36例,腺癌16例,支气管肺泡细胞癌5例;术后pTNM分期I期-IV期分别为17例、12例、23例和5例;伴淋巴结转移29例。检测LVD和MVD及KAI1、Kiss-1的表达所选标本为石蜡组织切片;检测CEAmRNA的表达所选标本为术前明确诊断的NSCLC患者外周血。

### 1.2 检测方法

**1.2.1 MVD检测** 所选试剂主要有鼠抗人CD31单克隆抗体(克隆号JC/70A)、鼠抗人CD34单克隆抗体(克隆号QBEnd/10)及高温修复液和Elivision<sup>TM</sup> plus Polyer HRP(Mouse/Rabbit) IHC Kit(福州迈新生物技术开发有限公司)。具体方法见参考文献<sup>[3]</sup>。

### 1.2.2 LVD检测

**1.2.2.1 试剂及染色方法** 鼠抗人单克隆抗体Podoplanin(18H5)购于美国Santa Cruz公司,Elivision二步法试剂盒为丹麦DAKO公司产品,购于福州迈新生物技术开发有限公司。实验方法采用免疫组织化学Elivision二步法。标本均予10%福尔马林固定,石蜡包埋,4 μm连续切片,脱蜡,脱二甲苯,水化。实验程序按试剂盒说明书进行。

**1.2.2.2 结果判定** 结果判定采用盲法,每张切片由两名病理科专家分别计数。Podoplanin判定标准视内皮细胞形成的条状、腔隙状等的孤立或成簇状结构,棕黄染色的管腔为淋巴管,管腔<8个红细胞大小按一条淋巴管计数。Podoplanin染色阳性LVD计数方法:先于低倍光镜(40倍和100倍)下确定5个淋巴管着色最密集的区域,

然后在400倍视野下计数淋巴管,取5个视野的均值作为LVD,两名医师计数差10%以上者重新计数。

### 1.2.3 Kiss-1和KAI1检测

**1.2.3.1 试剂及染色方法** 兔抗人多克隆抗体Kiss-1(FL-145)和兔抗人KAI1(H-173)多克隆抗体购于美国Santa Cruz公司,Elivision二步法试剂盒购于福州迈新生物技术开发有限公司。实验方法采用免疫组织化学Elivision二步法。实验程序按试剂盒说明书进行。抗体工作浓度为1:100。每次用已知Kiss-1和KAI1阳性标本切片作为阳性对照,用PBS代替一抗作为阴性对照。

**1.2.3.2 结果判定** Kiss-1蛋白和KAI1蛋白为细胞质和/或细胞膜出现棕色颗粒者为阳性细胞,采用免疫反应积分标准即染色强度和阳性细胞百分比的乘积<sup>[4]</sup>。阳性判定以染色强度及阳性细胞数综合判定。阳性细胞百分比:无细胞染色为0,1%-25%为1,26%-50%为2,51%-75%为3,>75%为4。染色强度:不显色或显色不清为0,浅黄色为1,棕黄色为2,棕褐色为3。两分值乘积>3为阳性。

**1.2.4 CEAmRNA检测** 采用一步法提取RNA,逆转录得cDNA,RT-PCR扩增,Micro-fluid chip方法进行检测,具体引物及方法见参考文献<sup>[5]</sup>。

**1.3 统计分析** 对全部病例进行随访,随访截止时间为2011年8月31日。数据处理采用SPSS 13.0软件,采用卡方检验、t检验对各临床病理因素进行分析;采用Kaplan-Meier法计算生存率,Log-rank检验比较生存率差异,Cox比例风险模型进行多因素生存分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 LVD、MVD、CEAmRNA及KAI1和Kiss-1的表达与临床病理因素之间的关系** 见图1、图2、表1、表2。本文对外周血CEAmRNA的检测结果显示与临床病理之间的关系与以前研究结果大致一致,与TNM分期和淋巴结转移有关<sup>[5]</sup>。按TNM分期把全组资料分为I+II组和III+IV组,统计结果显示两组间LVD( $P=0.001$ )、MVD(CD31: $P=0.027$ ; CD34: $P=0.040$ )及肿瘤转移抑制基因KAI1( $P=0.044$ )和Kiss-1( $P=0.024$ )的表达差异具有统计学意义;按有无淋巴结转移把全组资料分为N0组和N1+N2组,统计结果显示两组间LVD( $P<0.001$ )、MVD(CD31: $P=0.002$ ; CD34: $P=0.013$ )及肿瘤转移抑制基因KAI1( $P=0.011$ )和Kiss-1( $P<0.001$ )的表达差异具有统计学意义;LVD、MVD、CEAmRNA及肿瘤转移抑制基因KAI1和Kiss-1的表达与年

龄、性别、部位、吸烟、病理类型及分化程度无明显关系。

**2.2 生存影响因素分析** 全组57例患者随访时间为3个月-81个月，随访率为100%。全组中位生存期为34个月，1年、3年、5年生存率分别为60%、32%和18%；单因素分析显示TNM分期 ( $P<0.001$ )、淋巴结有无转移 ( $P<0.001$ )、CEAmRNA ( $P<0.001$ ) 的阳性表达、MVD ( $P=0.001$ )、LVD ( $P<0.001$ ) 和Kiss-1 ( $P=0.001$ ) 的表达对生存有影响 (图3)。多因素分析显示TNM分期 ( $P<0.001$ )、淋巴结有无转移 ( $P<0.001$ ) 和CEAmRNA ( $P<0.001$ ) 的表达是影响预后的独立危险因素 (表3)。

### 3 讨论

肺癌的治疗水平在提高，但近十年肺癌患者的生存

率几乎没有改变，快速而广泛的转移使得对肺癌患者的治疗远不能令人满意<sup>[6,7]</sup>。肺癌的TNM分期被广泛地用于评价预后，但即使行根治性切除的I期NSCLC仍有大约30%的患者最终死于肿瘤的复发。对于术后的患者，虽然病理分期是影响预后最重要的因素，但由于肿瘤生物学行为的差异使同一分期的不同患者预后差异也很大<sup>[8]</sup>。因此，要进一步提高肺癌的生存率，就必须寻找新的预后影响因素，从而从不同的途径干预肺癌的进展，以获得更好的治疗效果。

癌的发生是一个多阶段的过程，包括自主增殖信号的获得、对生长抑制信号的不敏感、对凋亡信号的耐受、持续的血管发生、侵袭和转移6个必要的步骤<sup>[9,10]</sup>。本文主要是对影响最后两个阶段的标记物进行分析，以期获得能较好反应预后的标记物，从而在一定程度上指导临床治疗。在肿瘤的侵袭和转移过程中血管的生成是一个不可或缺的环节。它不仅为肿瘤细胞提供

表 1 57例NSCLC患者LVD和MVD与各临床病理特征之间的关系

Tab 1 The relationship between LVD, MVD and clinicopathological parameters

Characteristic	n	CD31	t	P	CD34	t	P	LVD	t	P
Sex			0.862	0.392		0.084	0.933		0.554	0.584
Male	46	28.72±11.0			35.02±12.71			16.76±7.15		
Female	11	31.82±9.25			35.36±9.00			17.64±3.91		
Age (year)			0.224	0.824		0.208	0.836		0.232	0.817
>55	37	29.08±11.68			35.30±13.87			17.08±6.58		
≤55	20	29.75±8.84			34.70±7.80			16.65±6.87		
Smoking			0.007	0.995		0.289	0.773		0.551	0.584
Yes	34	29.32±10.90			34.71±12.87			16.53±6.16		
No	23	29.30±10.61			35.65±10.88			17.52±7.37		
Location			0.132	0.895		0.605	0.547		0.950	0.346
Center	42	29.43±11.16			35.67±12.60			17.43±6.69		
Periphery	15	29.00±9.58			33.47±10.43			15.53±6.47		
Histologic classification			0.052	0.959		0.981	0.331		0.935	0.354
Squamous cancer	32	29.25±12.01			36.47±13.91			17.66±6.96		
Non-squamous cancer	25	29.40±8.96			33.32±9.00			16.00±6.19		
Differentiation			1.168	0.248		1.034	0.306		0.287	0.775
Moderate+well	39	30.44±10.26			36.21±11.24			17.10±6.22		
Poor	18	26.89±11.48			32.67±13.57			16.56±7.63		
Stage			2.271	0.027		2.106	0.040		3.566	0.001
I+II	34	26.76±10.56			32.41±11.66			14.59±6.45		
III+IV	23	33.09±10.93			39.04±11.67			20.39±5.32		
Lymph node metastasis			3.239	0.002		2.553	0.013		6.025	<0.001
N0	28	25.00±8.93			31.14±10.65			12.71±4.78		
N1+N2	29	33.48±10.73			38.90±12.20			21.00±5.56		

表 2 57例NSCLC患者KAI1、Kiss-1和CEAmRNA与各临床病理特征之间的关系

Tab 2 The relationship between the rates of KAI1, Kiss-1, CEA mRNA and clinicopathological parameters

Characteristic	n	Kiss-1			P	KAI1			P	CEAmRNA			P	
		Positive	Negative	X <sup>2</sup>		Positive	Negative	X <sup>2</sup>		Positive	Negative	X <sup>2</sup>		
Sex				0.315	0.575			0.160	0.689				1.919	0.166
Male	46	21	25			26	20			20	26			
Female	11	4	7			3	8			5	6			
Age (year)				0.187	0.665			0.426	0.514				1.094	0.296
>55	37	17	20			20	17			15	22			
≤55	20	8	12			9	11			11	9			
Smoking				0.352	0.553			2.143	0.143				0.657	0.418
Yes	34	16	18			20	14			17	17			
No	23	9	14			9	14			9	14			
Location				0.124	0.725			0.682	0.409				0.009	0.924
Center	42	19	23			20	22			23	19			
Periphery	15	6	9			9	6			7	8			
Histologic classification				1.125	0.289			0.148	0.701				0.568	0.451
Squamous cancer	32	16	16			17	15			16	16			
Non-squamous cancer	25	9	16			12	13			10	10			
Differentiation				1.457	0.227			0.231	0.631				0.483	0.487
Moderate+well	39	15	24			19	20			19	20			
Poor	18	10	8			10	8			7	11			
Stage				5.092	0.024			4.047	0.044				17.394	<0.001
I+II	34	19	15			21	13			8	26			
III+IV	23	6	17			8	15			18	5			
Lymph node metastasis				13.423	<0.001			6.474	0.011				9.726	0.002
N0	28	19	9			19	9			7	21			
N1+N2	29	6	23			10	19			19	10			

表 3 57例NSCLC患者的多因素生存分析

Tab 3 Multivariate survival analysis of 57 NSCLC cases

Item	B	SE	Wald	P	OR	95%CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
Lymph node metastasis	1.947	0.483	16.264	<0.001	7.077	2.720	18.048
TNM stage	1.699	0.485	12.270	<0.001	5.469	2.114	14.152
CEA mRNA	2.900	0.548	27.989	<0.001	18.179	6.280	53.237

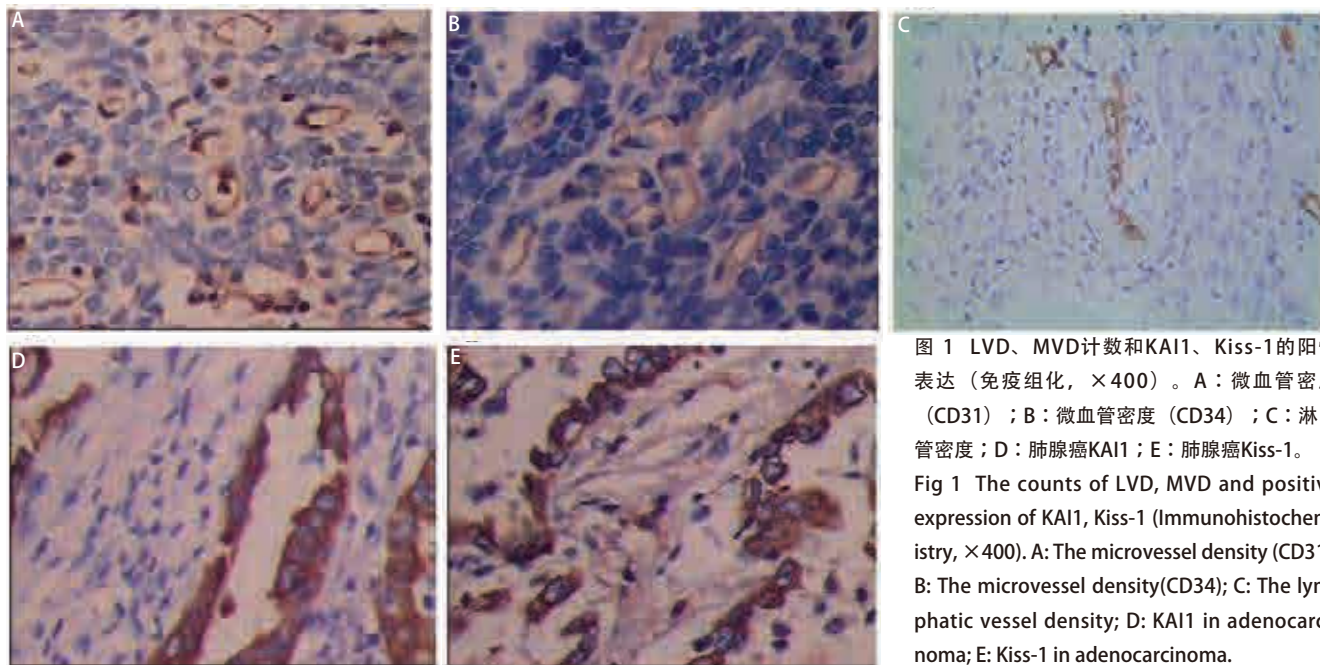


图1 LVD、MVD计数和KAI1、Kiss-1的阳性表达(免疫组化, ×400)。A: 微血管密度(CD31); B: 微血管密度(CD34); C: 淋巴管密度; D: 肺腺癌KAI1; E: 肺腺癌Kiss-1。  
Fig 1 The counts of LVD, MVD and positive expression of KAI1, Kiss-1 (Immunohistochemistry, ×400). A: The microvessel density (CD31); B: The microvessel density(CD34); C: The lymphatic vessel density; D: KAI1 in adenocarcinoma; E: Kiss-1 in adenocarcinoma.

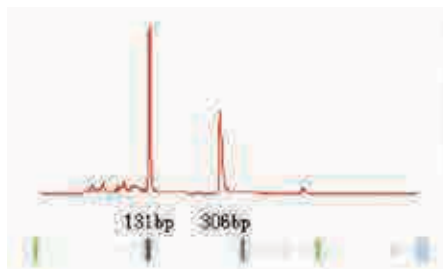


图2 上方是CEA mRNA和GAPDH mRNA扩增产物的波峰曲线, 下方是对应的电泳图  
Fig 2 The upper panel showing ridge curves of amplification of CEA mRNA and GAPDH mRNA, and the lower panel showing the electropherograms of the same samples (basal line of ridge is 0.5)

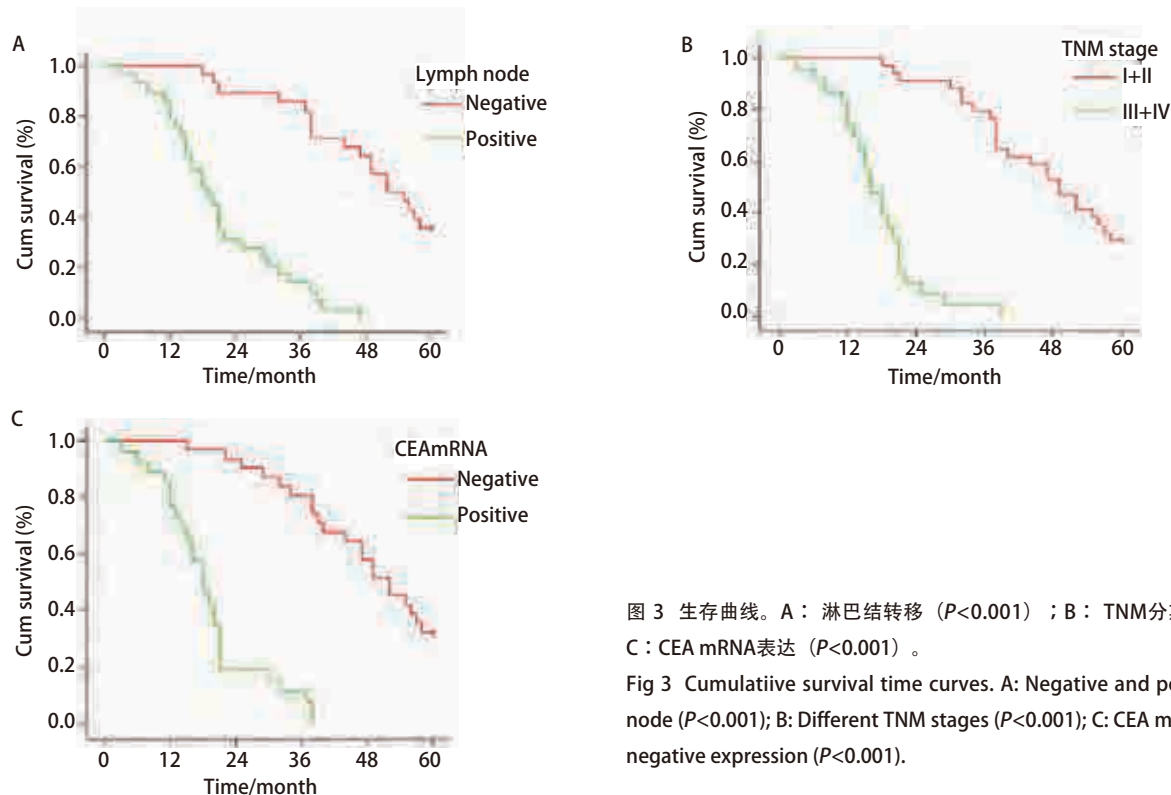


图3 生存曲线。A: 淋巴结转移 ( $P<0.001$ ) ; B: TNM分期 ( $P<0.001$ ) ; C: CEA mRNA表达 ( $P<0.001$ ) 。  
Fig 3 Cumulative survival time curves. A: Negative and positive lymphatic node ( $P<0.001$ ); B: Different TNM stages ( $P<0.001$ ); C: CEA mRNA positive and negative expression ( $P<0.001$ ).

血供,而且也是转移的重要途径,而血管内皮细胞染色可以清楚地显示肿瘤的血管密度,反应肿瘤的生物特性。常用于血管内皮细胞染色的试剂有CD31、CD34、CD105、FVIII等。Meert<sup>[11]</sup>和Mineo<sup>[12]</sup>等研究发现MVD与NSCLC的预后呈负相关。本项研究显示MVD与预后有关( $P=0.001$ ),但Cox生存分析显示其不是影响预后的独立危险因素。因此,我们认为肿瘤的血管生成有利于肿瘤的生长和经血行进行转移,但其对预后的影响与肿瘤细胞自身的侵袭性有关,包括肿瘤细胞穿透血管内皮进入血液循环的能力。

淋巴转移是肿瘤转移的重要方式之一,也是判断患者预后的重要因素。Kadota等<sup>[13]</sup>研究了微小淋巴管、管状淋巴管和总淋巴管密度与患者预后之间的关系,结果显示微小淋巴管密度是影响预后的因素。王艳等<sup>[14]</sup>研究显示高淋巴管密度是NSCLC患者有意义的、独立的不良预后因素。本项研究表明,以Podoplanin为标记物的LVD是影响预后有意义的风险因素,同相关研究结果一致。作为组织液回收的途径,淋巴管的生成能增加肿瘤细胞经淋巴管进行转移的几率,作为主动引流的淋巴管,其密度可能直接关系到患者的转移并进而影响预后。

细胞遗传学改变可导致其生长调控失衡使细胞增殖失去控制,但无限制的生长并不能引起癌细胞的浸润和转移,后者的表型还需要转移抑制基因功能缺失等分子事件<sup>[15]</sup>。在对胰腺癌、口腔癌、宫颈癌、结肠癌及头颈癌等多种实体瘤的研究中都发现肿瘤抑制基因KAI1基因表达下调,在伴有淋巴结转移的癌组织中表达较不伴有淋巴结转移的癌组织降低,在转移癌中的表达较原发癌降低更明显<sup>[16]</sup>。陈清勇等<sup>[17]</sup>研究显示在不同的肿瘤分期、分化程度和淋巴结有无转移中,KAI1/CD82的表达水平具有统计学差异。Kiss-1在部分肿瘤中表达缺失并与侵袭转移密切相关<sup>[18]</sup>。本项研究显示在肿瘤的TNM分期和有无淋巴结转移中,KAI1及Kiss-1的表达具有统计学差异。同为转移抑制基因,分析显示Kiss-1的表达与预后相关,而KAI1的表达不能反映预后,是标本量的影响还是有其它内在机制的影响还需进一步研究。近期有研究表明<sup>[19,20]</sup>,对肿瘤转移有促进作用的基因表达产物肿瘤转移相关蛋白1(MTA1)的表达是影响I期NSCLC患者预后的独立危险因素。

CEA是基因CEACAM5的产物,而该基因只位于各种黏膜上皮和上皮来源的癌细胞,因此在外周血检测到CEAmRNA则可表明其外周血循环中存在有癌细胞,并间接证明上皮来源的肿瘤已经出现血行微转移。已有

研究<sup>[21]</sup>显示CEAmRNA是反映NSCLC微转移的一个可靠指标。Benloch等<sup>[22]</sup>采用实时定量逆转录多聚酶链反应对纵隔淋巴结中CEACAM5的表达进行检测,结果显示其可以对淋巴结中微转移肿瘤细胞进行评价,与传统分期相比,对复发危险度的评估具有更高的精确度。本文对外周血CEAmRNA的检测结果与临床病理之间的关系与以前研究结果大致一致<sup>[5]</sup>,生存分析显示CEAmRNA的表达是影响预后有意义的风险因素。同时,本实验所用的微流控芯片技术与传统的琼脂糖凝胶电泳相比具有明显的优势<sup>[23]</sup>。

除了传统的TNM分期和淋巴结的转移情况,本实验结果显示MVD、LVD及Kiss-1和CEAmRNA的表达是影响生存的有意义因素,而Cox比例风险模型分析显示淋巴结的转移、TNM分期和CEAmRNA的表达是影响患者预后的独立危险因素,因此在有条件的前提下术前对NSCLC患者进行该项检测并采取相应的治疗方案,有可能在一定程度上改善患者的预后。

#### 参 考 文 献

- 1 Barlési F, Giaccone G, Gallegos-Ruiz MI, *et al.* Global histone modifications predict prognosis of resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2007, 25(28): 4358-4364.
- 2 Zhu CQ, Shih W, Ling CH, *et al.* Immunohistochemical markers of prognosis in non-small cell lung cancer: a review and proposal for a multiphase approach to marker evaluation. *J Clin Pathol*, 2006, 59(8): 790-800.
- 3 Wang GW, Wang ZY, Liu XG, *et al.* Comparison of CD31 and CD34 in showing microvessel density in non-small cell lung cancer. *Bengbu Yi Xue Yuan Xue Bao*, 2009, 34(3): 185-187. [汪国文,王祖义,刘学刚,等. CD31与CD34显示非小细胞肺癌微血管密度的对比分析. 蚌埠医学院学报, 2009, 34(3): 185-187.]
- 4 Xu LZ, Yang WT. Standard of judgment on the results of immunohistochemistry. *Zhongguo Ai Zheng Za Zhi*, 1996, 6(4): 229-231. [许良中,杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准. 中国癌症杂志, 1996, 6(4): 229-231]
- 5 Wang GW, Wang ZY, Liu XG, *et al.* Detection of CEA mRNA on non-small cell lung cancer and its significance. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2008, 11(5): 719-722. [汪国文,王祖义,刘学刚,等. 非小细胞肺癌外周血CEAmRNA的检测及意义. 中国肺癌杂志, 2008, 11(5): 719-722.]
- 6 Brabender J, Metzger R, Salonga I D, *et al.* Comprehensive expression analysis of retinoic acid receptors and retinoid X receptors in non-small cell lung cancer: implications for tumor development and prognosis. *Carcinogenesis*, 2005, 26(3): 525-530.
- 7 Uramoto H, Sugio K, Oyama T, *et al.* Expression of deltaNp73 predicts poor prognosis in lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(20): 6905-6911.
- 8 Potti A, Mukherjee S, Petersen R, *et al.* A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2006, 355(6): 570-580.

9 Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000, 100(1): 57-70.

10 Sieber OM, Heinimann K, Tomlinson IP. Genomic instability--the engine of tumorigenesis? *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(9): 701-708.

11 Meert AP, Paesmans M, Martin B, *et al.* The role of microvessel density on the survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*, 2002, 87(7): 694-701.

12 Mineo TC, Ambrogi V, Baldi A, *et al.* Prognostic impact of VEGF, CD31, CD34, and CD105 expression and tumour vessel invasion after radical surgery for Ib-IIa non-small cell lung cancer. *J Clin Pathol*, 2004, 57(6): 591-597.

13 Kadota K, Huang CL, Liu D, *et al.* The clinical significance of lymphangiogenesis and angiogenesis in non-small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer*, 2008, 44(7): 1057-1067.

14 Wang Y, Sun JG, Ye MF, *et al.* Clinical and prognostic significance of podoplanin-positive lymphatic vessel density in non-small cell lung carcinoma. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2006, 29(11): 758-761. [王艳, 孙建国, 叶明福, 等. Podoplanin阳性淋巴管密度与非小细胞肺癌预后的关系. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29(11): 758-761.]

15 Debies MT, Welch DR. Genetic basis of human breast cancer metastasis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2001, 6 (4): 441-451.

16 Mhawech P, Dulguerov P, Tschanz E, *et al.* Motility-related protein-1 (MRP-1/CD9) expression can predict disease-free survival in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer*, 2004, 90(2): 471-475.

17 Chen QY, Lin XM, Zhou JY, *et al.* Relationship between the levels of KAI1/CD82 and CD44 and the clinicopathological features of non-small cell lung cancer. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2004, 27(2): 101-104. [陈清勇, 林仙明, 周建英, 等. 非小细胞肺癌中KAI1/CD82和CD44的表达水平与患者临床病理特征之间的关系. *中华结核和呼吸杂志*, 2004, 27(2): 101-104.]

18 Martin TA, Watkins G, Jiang WG. Kiss-1 expression in human breast cancer. *Clin Exp Metastasis*, 2005, 22(6): 503-511.

19 Yu Y, Wang Z, Zhang MY, *et al.* Relation between prognosis and expression of metastasis-associated protein 1 in stage I non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011, 12(2): 166-169.

20 Li SH, Tian H, Yue WM, *et al.* Overexpression of metastasis-associated protein 1 is significantly correlated with tumor angiogenesis and poor survival in patients with early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(7): 2048-2056.

21 Muley T, Dienemann H, Ebert W, *et al.* CYFRA 21-1 and CEA are independent prognostic factors in 153 operated stage I NSCLC patients. *Anticancer Res*, 2004, 24(3b): 1953-1956.

22 Benlloch S, Galbis-Caravajal JM, Alenda C, *et al.* Expression of molecular markers in mediastinal nodes from resected stage I non-small-cell lung cancer (NSCLC): prognostic impact and potential role as markers of occult micrometastases. *Ann Oncol*, 2009, 20(1): 91-97.

23 Wang GW, Wang ZY, Tang Z, *et al.* Application of micro-fluid chip in detecting micrometastasis of non-small-cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2008, 11(6): 839-840. [汪国文, 王祖义, 唐震, 等. 微流控芯片在检测非小细胞肺癌外周血微转移中德应用研究. *中国肺癌杂志*, 2008, 11(6): 839-840.]

(收稿: 2012-01-29 修回: 2012-03-16)  
(本文编辑 孙丹)

• 消息 •

第七届中国肿瘤学术大会期刊分会场会议议题

时间: 2012年9月8日(星期六) 上午8:30-12:00

地点: 北京国家会议中心207会议室

题目	主讲人	职位	所属机构
成功发表英文论文的作者策略	胡昌杰	高级经理	Wiley-Blackwell
如何选择合适的期刊投稿	初晓英	出版服务总监	查尔斯沃思(北京)信息服务有限公司
学术出版的伦理道德——以临床医学期刊为例	胡滨	博士	Springer
Journals from a foreign scientist-中国期刊为何需了解国际读者作者和同行评审?	Warren Raye	博士	Springer & Edanz Co.
作者、审稿人、编辑----一位期刊总编的不同角色体验与经验分享	Gopala Kovvali	教授	荷兰威科集团(Wolters Kluwer) Journal of Carcinogenesis主编
数学思维与临床肿瘤学SCI论文写作	汪道远	主任	广州呼研所胸部疾病杂志