

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2010.07.015

淋巴结转移度对食管癌患者预后的影响

吴智勇¹,余俊材²,范扬航¹,黄建豪¹,李恩民³

Impact of Lymph Node Ratio on Prognosis of Patients with Esophageal Cancer

WU Zhi-yong¹, YU Jun-cai², FAN Yang-hang¹, HUANG Jian-hao¹, LI En-min³

1. Department of Oncology Surgery, Shantou Central Hospital, Shantou 515031, China; 2. Department of Anatomy, Medical College of Shantou University, 3. Biochemistry and Molecular Biology
Corresponding Author: LI En-min, E-mail: nmli@stu.edu.cn

Abstract: Objective To assess the impact of lymph node ratio (LNR) on prognosis for esophageal cancer (EC) patients undergoing standard lymphadenectomy. **Methods** Data including demographic, clinicopathological factors and prognostic outcome of EC patients were collected retrospectively. Kaplan-Meier curves and Cox regression analysis were used to evaluate the association between survival and these factors. **Results** Of 1758 LNs yielded from 245 cases, 220 LNs were identified positive from 112 pN1 patients by pathological examination. So LN metastasis rate was 45.71% and LNR was 0.13 to the total cohort. There was a statistically significant benefit in the 5-year survival rate for patients with more radical esophagectomy, nodal negative or lower of LNR characteristics ($P<0.05$). After adjusting for potential confounders, multivariate Cox regression analysis revealed histological type, residual tumor status, depth of invasion, LN status and LNR could predict as independent prognostic factors ($P<0.05$). **Conclusion** Number of involved lymph node can not predict survival based on our data, while LNR was more sensitive reflecting prognosis in standard lymphadenectomy during esophagectomy.

Key words: Esophageal cancer; Lymph node ratio; N staging; Prognosis

摘要:目的 探讨食管癌患者标准淋巴结清扫术后淋巴结转移度对预后的影响。**方法** 回顾性分析食管癌患者临床病理因素和随访资料,通过 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 多因素回归模型分析来评估这些因素与生存期的关系。**结果** 245 例手术患者共切除淋巴结 1 758 个,病理学报告 112 例患者共有 220 个淋巴结发生转移,总体转移率为 45.71%,淋巴结转移度为 0.13。单因素分析结果显示肿瘤残留状态、淋巴结状态和淋巴结转移度对患者 5 年生存率差异存在统计学意义($P<0.05$)。在排除混杂因素的影响后,Cox 多因素回归分析显示组织学类型、肿瘤残留状态、浸润深度、淋巴结状态和淋巴结转移度均可作为影响患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 食管癌手术采用标准的淋巴结清扫术,淋巴结转移的个数不能明确影响 pN1 患者的预后,而淋巴结转移度对患者的预后有较强的敏感度,具有一定的参考价值。

关键词:食管癌;淋巴结转移度;N 分期;预后

中图分类号:R735.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-8578(2010)07-0790-05

0 引言

食管癌确诊时多已进展至中晚期,随着对食管癌了解的深入和围手术期处理水平的提高,尽管最近大宗食管癌病例报道 5 年生存率可达到 42%^[1],

但是远期预后和其他消化道肿瘤仍存在一定的差距。被证实影响食管癌预后的因素有很多,其中淋巴结的重要性倍受关注^[2-5]。在现行国际抗癌联盟协会(UICC)第六版的 TNM 分期中,胃癌、结直肠癌的 N 分期中都将淋巴结转移的个数纳入考虑,但是食管癌还只是按淋巴结是否转移分为 N0 和 N1^[6]。然而,国内外许多学者认为不同 N1 状态的食管癌的预后存在差别,例如淋巴结转移个数、淋巴结转移度、淋巴结转移区域数等,并建议将其纳入到食管癌的 N 分期中。本研究着重探讨淋巴结转移数和淋巴结转移度对食管癌术后生存期的影响。

收稿日期:2009-07-20;修回日期:2009-09-07
基金项目:863 计划资助项目(2006AA02A403)
作者单位:1.515031 广东汕头市中心医院肿瘤外科;2.汕头大学医学院解剖教研室,3.生物化学与分子生物学教研室
通信作者:李恩民,E-mail:nmli@stu.edu.cn
作者简介:吴智勇(1971-),男,硕士,副主任医师,主要从事肿瘤淋巴结转移分子机制研究

1 资料与方法

1.1 研究对象

食管癌病例来自于我院肿瘤外科 2000 年 1 月—2006 年 12 月的手术病人,将有完整随访资料的 245 例患者纳入本文分析,其中包括 233 例鳞状细胞癌和 12 例非鳞状细胞癌(2 例腺癌、4 例腺鳞癌、3 例癌肉瘤、2 例未分化癌和 1 例腺棘癌),病例资料与我们前期报道的一致,见表 1。末次随访时间为 2008 年 3 月—6 月。淋巴结清扫范围按标准的淋巴结清扫术清扫下纵隔和上腹部的淋巴结。

1.2 统计学方法

采用 Kaplan-Meier 曲线分析各亚组的生存率。采用 Log rank 检验各亚组间生存率是否存在统计学差异。采用多因素 Cox 回归模型消除各因素间

的交互作用,筛选出对预后有意义的危险因素,用相对危险度表示影响生存时间的作用的大小。以上分析均采用 SPSS13.0 统计软件处理, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总体结果

经 Kaplan-Meier 单因素分析,肿瘤残留状态、淋巴结状态和淋巴结转移度对患者 5 年生存率存在显著性差异($P<0.05$),见表 1。为消除各因素间的交互作用,采用多因素 Cox 回归分析,筛选出组织学类型、肿瘤残留状态、浸润深度、淋巴结状态和淋巴结转移度均可作为影响患者预后的独立危险因素($P<0.05$),结果见表 2。

表 1 Kaplan-Meier 分析临床病理资料与生存期的关系
Table 1 Relationship between clinicopathologic characteristics and survival of esophageal cancer patients by Kaplan-Meier analysis

Characteristics	Numbers	5-year survival rate	χ^2	<i>P</i>
Gender				
Male	186	46.2%	0.048	0.827
Female	59	46.3%		
Age (57.52±9.136, 31~80)				
≤57	120	53.5%	1.337	0.248
≥58	125	39.2%		
Location				
Upper	15	0**	0.178	0.915
Middle	173	45.5%		
Lower	57	49.7%		
Histological tumor type				
Squamous cell carcinoma	233	47.3%	1.528	0.216
Non-Squamous cell carcinoma	12	0**		
Residual tumor status [△]				
R0	232	48.7%	46.999	<0.001*
R1/R2	13	0**		
Grade of differentiation				
Well differentiated (G1)	65	57.3%	1.451	0.484
Moderately differentiated (G2)	145	45.7%		
Poorly differentiated (G3)	35	0**		
Depth of invasion				
T0/T1/T2	22	68.4%	1.487	0.223
T3/T4	223	44.4%		
LN status				
pN0	133	64.2%	35.875	<0.001*
pN1	112	18.9%		
LYN number (7.18±4.60, 1~31)				
<6	96	50.4%	0.065	0.799
≥6	149	43.8%		
LN involved number (1.96±1.48, 1~9)				
<3	89	27.8%	0.925	0.336
≥3	23	0**		
LNR				
<0.67	93	28.6%	6.453	0.011*
≥0.67	19	0**		

Note: [△]:R0 represents no residual tumor, R1 microscopical residual tumor, and R2 macroscopical residual tumor,**: denotes 5-year survival rate be calculated 0, for having not enough survival patients in these subgroups,*: Significant difference; LN, lymph node; pN0, negative LN involved patients; pN1, LN involved patients; LNY, lymph node yield; LNR, lymph node ratio

表 2 Cox 多因素回归模型分析结果

Characteristics	HR (95% CI)	P
Gender	1.479 (0.882~2.480)	0.138
Age at diagnosis	1.000 (0.975~1.026)	0.993
Primary tumor location	0.652 (0.420~1.013)	0.057
Histological tumor type	7.830 (2.264~27.082)	0.001*
Residual tumor status	3.233 (2.214~4.722)	<0.001*
Grade of differentiation	0.825 (0.566~1.204)	0.319
Depth of invasion	2.763 (1.076~7.093)	0.035*
LN status	4.448 (2.753~7.188)	<0.001*
LNY number	0.990 (0.941~1.041)	0.688
LN involved number(≥3)	1.521 (0.798~2.898)	0.203
LNR (≥0.67)	2.200 (1.132~4.277)	0.020*

Note: * : Significant difference; HR, Hazard rate; 95% CI, 95% confidence interval; LN, lymph node; LNY, lymph node yield; LNR, lymph node ratio

2.2 组织学类型对患者生存率的影响

全组 245 例食管癌手术病例中鳞癌 232 例,非鳞癌 12 例,5 年生存率未见有显著性差异($P=0.216$),见表 1 和图 1。经 Cox 回归模型消除各因素的影响后,结果显示组织学类型是影响食管癌手术患者的独立危险因素($P=0.001$),见表 2。

2.3 肿瘤残留状态对患者生存率的影响

245 例手术病例中 232 例为无残留切除,12 例为肿瘤微残留或肉眼残留。两组患者的 5 年生存率比较,差异有统计学意义($P<0.001$),见表 1 和图 2。经多因素 Cox 回归分析,提示肿瘤残留状态是影响食管癌手术患者预后的独立危险因素($P<0.001$),见表 2。

2.4 肿瘤浸润深度对患者生存率的影响

245 例食管癌手术病例中 22 例浸润深度达肌层,223 例侵及食管外膜和周围组织器官,5 年生存率差异无统计学意义($P=0.223$),见表 1 和图 3。经 Cox 回归模型消除各因素的影响后,结果显示浸润深度是影响食管癌手术患者的独立危险因素($P=0.035$),见表 2。

2.5 淋巴结转移度对患者生存率的影响

245 例食管癌手术病例共切除淋巴结 1 758 个(7.18 ± 4.60 , $1\sim31$),病理报告 220 个淋巴结发生转移,总的淋巴结转移度为 0.13。其中淋巴结转移度 <0.67 组 93 例,而淋巴结转移度 ≥0.67 组 19 例,比较两组患者的 5 年生存率,前者明显高于后者,差异有统计学意义($P=0.011$),见表 1 和图 4。而多因素 Cox 回归分析结果提示,淋巴结转移度 ≥0.67 是影响食管癌手术患者预后的独立危险因素($P=0.020$),见表 2。

3 讨论

3.1 食管癌淋巴结清扫术的现状

食管癌手术切除术加淋巴结清扫术仍是目前食管癌的最主要的治疗措施。国际食管疾病协会在 1994 年对根治性淋巴结清扫术形成了共识:根治性的淋巴结清扫术包括标准淋巴结清扫(standard lymphadenectomy)、扩大的淋巴结清扫(extended lymphadenectomy)、总淋巴结清扫术(total lymphadenectomy)及三野淋巴结清扫(three-field lymphadenectomy)四种^[7]。由于术者对食管癌理解的差异和长期的临床经验,对淋巴结清扫主要持两种不同观点:一种认为食管癌的侵袭转移是逐步演变的,所以应该大范围的实行根治性淋巴结清扫术,以切除潜在的转移灶,故极力推崇三野淋巴结清扫;第二种认为临床诊断的食管癌多属中晚期,故认为食管癌淋巴结转移是肿瘤系统性转移的信号,淋巴结清扫只起到诊断的作用,任何手术都只能是姑息性的,故淋巴结清扫范围应以原发灶周围为主^[8]。日本学者大多数支持第一种观点,在上世纪 90 年代就大范围的开展三野清扫术,但是三野淋巴结清扫手术并发症较多,手术风险较大^[9]。欧美和我国国内的学者多数认同第二种观点,集中清扫病灶周围的淋巴结^[10-12]。尽管国外报道的食管癌手术以三野为主,但是美国一项回顾性研究显示,连续 31 年的 2 597 例食管癌手术病例,淋巴结切除的中位数为 8^[13],推测淋巴结清扫的实际范围也局限在原发灶周围。

3.2 淋巴结转移数

在 UICC 第六版的 TNM 分期中,胃癌的 N 分级按淋巴结转移个数 $1\sim6/7\sim15/>15$ 分别把 pN1 组病例划分为 N1/N2/N3,结直肠癌也按 $1\sim3/\geq4$ 把 pN1 组细分为 N1/N2,但是食管癌还只是按淋巴结是否转移的性质划分为 N0 和 N1^[6],所以国内外很多学者都有根据已有的资料建议把淋巴结转移个数纳入到 N 分期中,如 $1/>1$ ^[11], $1\sim2/>2$ ^[14], $1\sim3/>3$ ^[15], $1\sim4/>4$ ^[16], $1\sim5/>5$ ^[3], $1/2/>2$ ^[17], $1\sim3/4\sim7/>7$ ^[18]。UICC 提出淋巴结切除数应不少于 15 个,数目小于 15 则分期不可靠(inadequately staged)。Mariette 等^[19]的研究发现,对于当淋巴结切除数大于 15 的病例,Cox 分析发现淋巴结转移数可以作为独立的预后因素,而当切除术小于 15 的病例,淋巴结转移数对预后的影响无统计学意义。我们按 $1\sim2/>2$ 对 pN1 病例进行分组,Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归模型结果表明淋巴结转移数对生存期无明显的影响,这可能和切除的淋巴结个数较少有关。

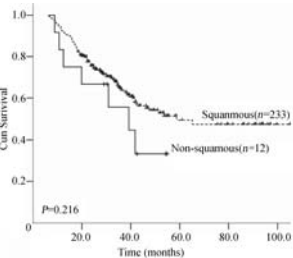


图 1 组织学类型对患者生存率的影响

Figure 1 Kaplan-Meier curves for EC patients by histological tumor type

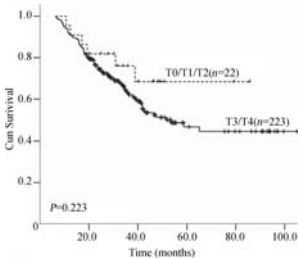


图 2 肿瘤浸润深度对患者生存率的影响

Figure 2 Kaplan-Meier curves for EC patients by depth of invasion

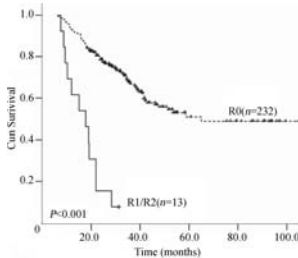


图 3 肿瘤残留状态对患者生存率的影响

Figure 3 Kaplan-Meier curves for EC patients by residual tumor status

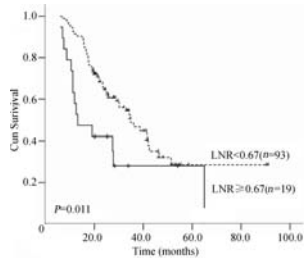


图 4 淋巴结转移度对淋巴结转移患者生存率的影响

Figure 4 Kaplan-Meier curves for EC patients with nodal involved by LN ratio

3.3 淋巴结转移度

除了淋巴结转移数外,Siewert 等^[8]的研究强调了淋巴结转移度的重要性。Mariette 等^[19]的研究发现,对于切除术小于 15 个的病例,淋巴结转移度比淋巴结转移数对预后的分级更准确,淋巴结转移度可以作为独立的预后因素,建议应用到 N 分期。在食管癌中,对淋巴结转移度也有很多分类的方法,如 $\leq 0.1 / > 0.1$ ^[3], $0.01 \sim 0.09 / \geq 0.1$ ^[16], $\leq 0.2 / > 0.2$ ^[14, 18-19], $< 0.01 / 0.11 \sim 0.33 / > 0.33$ ^[4], $\leq 0.2 / 0.21 \sim 0.50 / > 0.50$ ^[20]。

本组病例采用标准的淋巴结清扫术,切除的淋巴结个数较多数文献报道的少,平均数和中位数均为 7,仅 14 例(5.7%)的病例淋巴结切除数在 15 个以上。把淋巴结转移度按 $0.01 \sim 0.66 / \geq 0.67$ 对 pN1 病例分组,结果提示两组间生存期有明显的差异,而且能作为影响预后的重要因素,而淋巴结转移数对预后的作用有限,这与 Mariette^[19]得出的结论是一致的。

因此,对于淋巴结清扫范围较为局限的病例,我们认为应用淋巴结转移度比淋巴结转移数更能反映预后。对 pN1 组患者尤其是淋巴结转移度大于 0.67 的病例,可以考虑通过加强术后放化疗来改善预后。

3.4 影响食管癌术后生存的其他因素

大量的证据已证实肿瘤残留状态、浸润深度、淋巴结状态会影响食管癌手术患者的预后。肿瘤残留状态、浸润深度、淋巴结状态都是影响预后的独立危险因素。值得一提的是本研究的结果还提示组织学类型也是影响预后的独立危险因素之一,以鳞癌预后较佳,这可能是因为本研究非鳞癌组中包括了侵袭性强的腺鳞癌、未分化癌、癌肉瘤等类型。

参考文献:

[1] Rice TW, Rusch VW, Apperson-Hansen C, et al. Worldwide esophageal cancer collaboration [J]. Dis Esophagus, 2009, 22 (1):1-8.

[2] Siewert JR, Stein HJ, Feith M, et al. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world[J]. Ann Surg, 2001, 234(3):360-367; discussion 368-369.

[3] Eloubeidi MA, Desmond R, Arguedas MR, et al. Prognostic factors for the survival of patients with esophageal carcinoma in the U. S. : the importance of tumor length and lymph node status[J]. Cancer, 2002, 95(7):1434-1443.

[4] Bogoevski D, Onken F, Koenig A, et al. Is it time for a new TNM classification in esophageal carcinoma? [J]. Ann Surg, 2008, 247(4):633-641.

[5] Rizk N, Venkatraman E, Park B, et al. The prognostic importance of the number of involved lymph nodes in esophageal cancer: implications for revisions of the American Joint Committee on Cancer staging system [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 132(6):1374-1381.

[6] International Union Against Cancer. Oesophagus[M]//Sobin L H, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. 6th edn. New York: Wiley-Liss, 2002:60-64.

[7] Fujita H, Sueyoshi S, Tanaka T, et al. Optimal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus: comparing the short- and long-term outcome among the four types of lymphadenectomy[J]. World J Surg, 2003, 27(5):571-579.

[8] Siewert JR, Stein HJ. Lymph-node dissection in squamous cell esophageal cancer-who benefits? [J]. Langenbecks Arch Surg, 1999, 384(2):141-148.

[9] Isono K, Sato H, Nakayama K. Results of a nationwide study on the three-field lymph node dissection of esophageal cancer [J]. Oncology, 1991, 48(5):411-420.

[10] 方文涛, 陈文虎. 食管癌淋巴结清扫术的沿革[J]. 中国癌症杂志, 2008, 18(5):345-349.

[11] 陈龙奇, 胡春燕, 张合林, 等. 淋巴结清扫数目对进展期食管癌 TNM 分期和预后的影响[J]. 中华肿瘤杂志, 2007, 29(8):604-608.

[12] 张冬坤, 苏晓东, 林鹏, 等. 467 例 II 期胸段食管鳞癌切除术后患者的生存分析[J]. 癌症, 2008, 27(2):113-118.

[13] Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable esophageal cancer[J]. J Gastrointest Surg,

2007,11(11):1384-1393; discussion 1393-1394.

[14] Wijnhoven BP, Tran KT, Esterman A, et al. An evaluation of prognostic factors and tumor staging of resected carcinoma of the esophagus[J]. *Ann Surg*, 2007,245(5):717-725.

[15] Hofstetter W, Correa A M, Bekele N, et al. Proposed modification of nodal status in AJCC esophageal cancer staging system[J]. *Ann Thorac Surg*, 2007,84(2):365-373; discussion 374-375.

[16] Tachibana M, Kinugasa S, Yoshimura H, et al. Clinical outcomes of extended esophagectomy with three-field lymph node dissection for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Am J Surg*, 2005,189(1):98-109.

[17] Shimada H, Okazumi S, Matsubara H, et al. Impact of the number and extent of positive lymph nodes in 200 patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma after three-field lymph node dissection[J]. *World J Surg*, 2006,30(8):

1441-1449.

[18] Roder J D, Busch R, Stein H J, et al. Ratio of invaded to removed lymph nodes as a predictor of survival in squamous cell carcinoma of the oesophagus[J]. *Br J Surg*, 1994,81(3):410-413.

[19] Mariette C, Piessen G, Briez N, et al. The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent[J]. *Ann Surg*, 2008,247(2):365-371.

[20] Greenstein AJ, Litle VR, Swanson SJ, et al. Prognostic significance of the number of lymph node metastases in esophageal cancer[J]. *J Am Coll Surg*, 2008,206(2):239-246.

[编辑:安 凤;校对:周永红]

(上接第 785 页)

综合本实验结果,我们推测,在乳腺浸润性导管癌的淋巴道转移中可能存在 PI3K/AKT/VEGF-C 通路在起作用。其机制可能是:各种生长因子作用于乳腺癌细胞膜上的受体,激活细胞膜上的酪氨酸激酶,将信号转导至细胞内,使 AKT 磷酸化,磷酸化的 AKT 促进 VEGF-C 蛋白的表达,VEGF-C 分泌至肿瘤细胞外,与癌组织内淋巴管内皮细胞表面的 VEGFR-3 结合,促进淋巴管内皮细胞生长,从而增加了癌细胞进入淋巴系统潜在进入点的密度,促进乳腺癌发生淋巴结转移。但是 AKT 上调 VEGF-C 表达的具体机制如何,需要进一步的体内外相关实验证实。

参考文献:

[1] 周晓东,于皆平,于红刚,等.蛋白激酶 B 在胃癌中的表达及其生物学意义[J]. *中华消化杂志*, 2005, 25(7): 401-405.

[2] Chau NM, Ashcroft M. Akt2; a role in breast cancer metastasis [J]. *Breast Cancer Res*, 2004, 6(1): 55-57.

[3] Yoeli-Lerner M, Toker A. Akt/PKB Signaling in Cancer: A Function in Cell Motility and Invasion [J]. *Cell Cycle*, 2006, 5(6): 603-605.

[4] Yamamoto K, Tomita Y, Hoshida J, et al. Prognostic significance of activated AKT expression in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(8): 2846-2850.

[5] Nam SY, Lee HS, Jung GA, et al. AKT/PKB activation in gastric carcinomas correlates with clinicopathologic variables and prognosis [J]. *APMIS*, 2003, 111(12): 1105-1113.

[6] Murakami D, Tsujitani S, Osaki T, et al. Expression of phosphorylated Akt (pAkt) in gastric carcinoma predicts prognosis and efficacy of chemotherapy [J]. *Gastric Cancer*, 2007, 10(1):45-51.

[7] Tanno S, Mitsuuchi Y, Altomare DA, et al. AKT activation up-regulates insulin-like growth factor I receptor expression and promotes invasiveness of human pancreatic cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(2):589-593.

[8] Pennisi PA, Barr V, Nunez NP, et al. Reduced expression of insulin-like growth factor I receptors in MCF-7 breast cancer cells leads to a more metastatic phenotype [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(22):6529-6537.

[9] 梅玫,任玉,周旋,等. RNAi 下调 AKT1、PI3KP85 表达抑制乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2010, 17(1):51-56.

[10] Arboleda MJ, Lyons JF, Kabbinar FF, et al. Overexpression of AKT2/protein kinase B beta leads to up-regulation of beta1 integrins, increased invasion, and metastasis of human breast and ovarian cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2003,63(1): 196-206.

[11] Mäkinen T, Veikkola T, Mustjoki S, et al. Isolated lymphatic endothelial cells transduce growth, survival and migratory signals via the VEGF-C/D receptor VEGFR-3 [J]. *EMBO J*, 2001, 20(17):4762-4773.

[12] 刘芳,张雅洁. VEGF-C 及其受体 Flt-4 在乳腺癌细胞增殖及转移中的作用[J]. *癌症*, 2003, 22(10): 1053-1056.

[13] Okada K, Osaki M, Araki K, et al. Expression of hypoxia-inducible factor (HIF-1alpha), VEGF-C and VEGF-D in non-invasive and invasive breast ductal carcinomas [J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(4):3003-3009.

[14] Kobayashi I, Semba S, Matsuda Y, et al. Significance of Akt phosphorylation on tumor growth and vascular endothelial growth factor expression in human gastric carcinoma [J]. *Pathobiology*, 2006,73(1):8-17.

[15] Edwards LA, Woo J, Huxham LA, et al. Suppression of VEGF secretion and changes in glioblastoma multiforme microenvironment by inhibition of integrin-linked kinase (ILK) [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(1):59-70.

[编辑:杨 卉;校对:刘红武]