

结合 p53 构建胃癌根治术后患者生存率的列线图预测模型

安全明, 缪莉莉, 王磊, 马文, 韩瑞东, 陈申思, 赵伟
(宁夏医科大学总医院, 宁夏银川 750004)

摘要: [目的] 结合 p53 蛋白构建预测胃癌根治术后生存率的列线图模型, 验证并评价该模型的预测价值。[方法] 收集 2016 年 1 月至 2017 年 5 月在宁夏医科大学总医院胃肠外科行胃癌手术患者 203 例的临床病理及生存数据资料, 建立数据库, 采用 Kaplan-Meier 单因素分析、Log-rank 检验和 Cox 多因素回归分析, 筛选出影响胃癌术后患者总生存期(overall survival, OS)的独立预后因素, 通过 R 软件构建胃癌根治术后 1 年、3 年、5 年生存率的列线图模型, 计算 Cox 模型的一致性指数(C 指数)、绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线), 计算曲线下面积(area under the curve, AUC)及绘制校准曲线验证模型的有效性。将上述患者作为训练组, 并收集 2017 年 6 月至 7 月宁夏医科大学总医院胃肠外科 51 例行胃癌根治手术的患者资料作为验证组进行外部验证。[结果] 有 203 例患者被纳入本研究, 通过 Kaplan-Meier 单因素及 Cox 多因素回归分析显示, 影响胃癌根治术后生存率的独立预后因素分别为年龄、浸润深度、淋巴结转移、Lauren 分型以及 p53 表达状态。通过 R 软件构建胃癌根治术后的 1 年、3 年、5 年生存率的列线图模型, C 指数为 0.76 (95%CI: 0.71~0.81), 预测价值高于第 8 版美国癌症联合会(AJCC)-TNM 分期系统(C 指数为 0.68), 胃癌根治术后 5 年 ROC 曲线的 AUC 为 0.88(95%CI: 0.83~0.93), 校准曲线显示胃癌患者的生存率的预测校准曲线与理想参考线拟合度良好, 外部验证提示训练组和验证组中校准曲线一致性良好, 提示列线图模型的预测能力较为准确。[结论] p53 为重要的独立预后因素之一, 结合 p53 构建的列线图模型可准确预测胃癌根治术的生存率, 为临床胃癌根治术后生存率的评估提供依据。

关键词: p53; 胃癌根治术; 生存率; 列线图预测模型

中图分类号: R735.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2023)05-0394-07

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2023.05.A009

Construction of Nomogram Model Combined with p53 for Predicting Survival of Gastric Cancer Patients After Radical Gastrectomy

AN Quan-ming, Miao Li-li, Wang Lei, MA Wen, HAN Rui-dong, CHEN Shen-si, ZHAO Wei
(General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

Abstract: [Purpose] To construct a nomogram model combined with p53 for predicting the survival of gastric cancer patients after radical gastrectomy. [Methods] The clinical data of 203 patients who underwent gastric cancer surgery in General Hospital of Ningxia Medical University from January 2016 to May 2017 were collected. The factors influencing the postoperative survival of patients were analyzed, and a nomogram model for predicting survival of patients was developed by R software. The consistency index(C index) of the Cox model and receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to evaluate the effectiveness of the model. Fifty one patients who underwent radical surgery for gastric cancer during June to July 2017 were used as the validation set for external validation. [Results] Kaplan-Meier univariate and Cox multivariate regression analysis showed that age, depth of invasion, lymph node metastasis, and Lauren classification and p53 expression status were the independent prognostic factors for the survival of patients, based on which a nomogram model for predicting 1-year, 3-year and 5-year survival after radical gastrectomy was constructed. The C index of the model was 0.76(95%CI: 0.71~0.81), the predictive value was higher than the 8th edition of the AJCC-TNM staging system(C index was 0.68). The AUC of the model for predicting 5-year survival after radical gastrectomy was 0.88 (95%CI: 0.83~0.93). Fit test showed that the predictive value was very close to the actual observation value. The external validation suggested that the calibration curves in the training set and validation set were in good agreement and the prediction ability of nomogram model was more accurate. [Conclusion] The nomogram model constructed in the study can accurately predict the survival of gastric cancer patients after radical gastrectomy.

Key words: p53; radical gastrectomy; survival rate; nomogram prediction model

收稿日期: 2022-07-20; 修回日期: 2022-09-13

基金项目: 宁夏回族自治区重点研发计划项目(2021BEG03037);

宁夏医科大学科学研究基金资助项目(XM2021015)

通信作者: 王磊, E-mail: wanglei1182@sina.com

目前,胃癌仍然是一种严重威胁人类健康的恶性肿瘤。据2020年世界癌症数据统计,在恶性肿瘤排行榜中胃癌发病率位列第5位,死亡率位列第4位^[1]。目前根治性胃癌手术被认为是治愈胃癌的唯一选择,但是胃癌术后存在较高的转移率和复发率,严重影响患者的生命^[2-3]。由于胃癌发现时多为中晚期且预后不佳,因此如何通过胃癌患者的临床病理结合免疫组化资料,进而准确预测胃癌根治术后的预后情况,指导临床决策,探索防治复发转移的方法,成为目前需要迫切解决的临床问题。

胃癌的总体生存率不高,且缺乏有效的工具可以用来准确预测胃癌患者的远期生存情况。目前在肿瘤研究中列线图的构建得到广泛的应用,且国内外已有学者对胃癌根治术后预后因素进行了深入的研究并建立了列线图模型^[4-5],但纳入的预测因素及构建的列线图各有差异,文献中构建的列线图主要结合临床特征、病理学参数来构建。p53为胃癌患者重要的预后因素,同时也能反应肿瘤的基因学特性^[6]。为了获得胃癌根治术后预测因素并构建列线图,我们研究了宁夏医科大学总医院胃肠外科患者的临床病理资料及生存数据资料,并结合p53纳入基因学特性构建列线图开展此项研究,建立预测胃癌根治术后1年、3年、5年生存率的列线图模型,为临床胃癌根治术后远期生存的精准评估提供依据,为胃癌患者的个体化治疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2016年1月至2017年5月在宁夏医科大学总医院胃肠外科接受胃癌根治手术的患者的临床病理资料,根据2016年美国癌症联合会(AJCC)和国际抗癌联盟(UICC)共同制定的第8版胃癌的诊断标准确定TNM分期标准,本研究中患者所涉及到的临床分期为I~IV期(M₀)。本研究通过宁夏医科大学总医院伦理委员会审查(伦理批件号:2020-835;KYLL-2022-0288)。纳入标准:患者经胃镜病理检查证实为胃癌且成功实施胃癌根治手术,临床病理资料及随访资料完整。排除标准:胃癌导致的穿孔、梗阻等急诊手术的患者,术前及术中发现远处转移或腹腔转移者;合并其他肿瘤者;术后因并发症死亡者、不配合随访者、失访者以及资料不全者。

1.2 研究方法

分析患者的性别、年龄、民族、体质指数(BMI)、CEA、CA199、肿瘤位置、肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移、脉管转移、网膜转移、分化程度、Lauren分型及胃癌组织中的HER2、p53、Ki-67病理免疫组化的临床病理资料。另外还有术前、术后化疗的资料,由于所有患者均未行术前新辅助化疗,故只分析患者术后辅助化疗的资料。采用门诊复查或电话随访等方式记录患者生存状态资料。随访时间为患者手术后至死亡或至随访的月份,以5年为观察截止时间点。随访时间截至2022年5月30日。

1.3 数据统计处理及列线图模型的构建验证

采用Microsoft Excel办公软件建立胃癌数据库,SPSS 26.0统计学软件分析数据,从患者的术前基本资料、术后病理报告中收集可能影响术后生存的预后因素,包括性别、年龄、民族、BMI、CEA、CA199、肿瘤位置、肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移、脉管转移、网膜转移、分化程度、Lauren分型、HER2、p53、Ki-67及是否术后辅助化疗等资料。计数资料用百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,单因素分析采用Kaplan-Meier法及Log-rank检验,将有统计学意义($P<0.05$)的变量进一步进行多因素Cox回归分析,筛选出独立预后因素。列线图、校准曲线及受试者工作特征曲线(ROC曲线)采用R软件绘制。R软件版本为4.2.0,运用“rms”“foreign”“survival”“survival-ROC”软件包构建列线图模型。基于多因素变量分析的结果,建立了胃癌术后1年、3年和5年生存率的预测模型。为了验证该模型的性能,计算了模型的C指数、绘制ROC曲线计算曲线下面积(AUC)和制作校正曲线,以评价模型的判别能力。在模型的验证中,我们将分别进行内部验证和外部验证。将本研究中的样本作为训练组,以Bootstrap法进行内部验证;并选取2017年6月至7月在宁夏医科大学总医院胃肠外科行胃癌根治术的51例胃癌手术患者作为验证组进行外部验证,其纳入和排除标准同训练组。所有统计分析的检验水准均为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者的基本特征

共有203例患者纳入本研究,其中男性163例(80.30%),女性40例(19.70%)。年龄32~86岁,中位

年龄 61 岁,其中年龄<60 岁 89 例(43.84%),≥60 岁 114 例(56.16%)。本研究中病理类型为低分化腺癌占 75.86% (154/203),Lauren 分型为弥漫型患者占 49.26% (100/203),HER2 阳性患者占 9.85% (20/203),p53 阳性患者占 62.07% (126/203),Ki-67>50 患者占 85.22%(173/203)(Table 1)。

2.2 单因素分析

对可能影响胃癌根治术后的预后因素采用 Kaplan-Meier 分析及 Log-rank 检验,单因素统计分析结果显示:年龄、CEA、CA199、肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移、脉管侵犯、网膜转移、Lauren 分型以及 p53 表达状态与术后生存期明显相关($P<0.05$)。性别、民族、BMI、肿瘤位置、HER2、Ki-67 及是否术后辅助化疗与术后生存期无相关性(Table 1)。

2.3 多因素 Cox 回归分析

将单因素分析中有意义的指标代入多因素 Cox 风险回归模型进行分析,筛选出对患者根治术后 5 年生存情况有显著影响的独立预测因子,结果显示:年龄/≥60 岁($HR=1.76$)、浸润深度/ T_{3-4} ($HR=5.95$)、淋巴结转移/ N_1 分期($HR=2.11$)、淋巴结转移/ N_2 分期($HR=2.59$)、淋巴结转移/ N_3 分期($HR=2.76$)、Lauren 分型/弥漫型($HR=2.41$)以及 p53 表达状态/阳性($HR=1.73$)与患者生存期显著相关,是影响胃癌患者预后的独立危险因素($P<0.05$)(Table 2)。

2.4 列线图的模型建立及验证

根据多因素的分析结果,综合了 5 个可预测的因素,我们采用 R 软件构建了列线图(Figure 1),将个体所有独立预测因素的评分相加得到个体的总评分,从而得到其胃癌根治术后总生存率的预测值,用来预测胃癌术后 1 年、3 年、5 年后的生存率,在列线图显示肿瘤浸润深度对患者的预后影响最大,其次为淋巴结转移,每位患者根据列线图计算出总评分,从而计算出患者的相对应的生存率。为了计算该模型的性能,采用 Bootstrap 自抽样法对样本重复抽样 1 000 次,并计算了模型的 C 指数,为 0.76(95%CI: 0.71~0.81),证实了模型具有较高的准确率,采用相同方法,我们计算了第 8 版美国癌症联合委员会 A-JCC-TNM 分期模型的 C 指数为 0.68,提示本列线图的预测准确性更高,提示模型的预测能力较好。计算胃癌根治术后 5 年时间依赖性 ROC 曲线的 AUC 为 0.88(95%CI:0.83~0.93)(Figure 2A);绘制总体生存

Table 1 Characteristics of gastric cancer patients and univariate analysis (n=203)

Variable	N (%)	χ^2	P
Gender			
Male	163(80.30)	0.005	0.943
Female	40(19.70)		
Age(years old)			
<60	89(43.84)	7.547	0.006
≥60	114(56.16)		
Ethnic			
Han	182(89.66)	0	0.994
Hui	21(10.34)		
BMI(kg/m ²)			
≥25	156(76.85)	0	0.984
<25	47(23.15)		
CEA(ng/ml)			
≥5	39(19.21)	5.181	0.023
<5	164(80.79)		
CA199(ng/ml)			
≥37	26(12.81)	9.683	0.002
<37	177(87.19)		
Location			
Upper	33(16.25)	2.130	0.345
Middle	122(60.10)		
Lower	58(23.65)		
Diameter of tumor(cm)			
≥3	139(68.47)	19.115	<0.01
<3	64(31.53)		
pT			
T ₁	42(20.69)	66.241	<0.01
T ₂	32(15.76)		
T ₃₋₄	129(63.55)		
pN			
N ₀	88(43.35)	68.567	<0.01
N ₁	33(16.26)		
N ₂	37(18.22)		
N ₃	45(22.17)		
Vascular invasion			
Positive	78(38.42)	22.190	<0.01
Negative	125(61.57)		
Perineural invasion			
Positive	47(23.15)	4.750	0.029
Negative	156(76.85)		
Differentiated type			
Well/moderately	49(24.14)	10.436	0.01
Poorly	154(75.86)		
Lauren classification			
Intestinal	67(33.00)	34.508	<0.01
Diffuse	100(49.26)		
Mixed	36(17.74)		
HER2			
Positive	20(9.85)	0.724	0.395
Negative	183(90.15)		
p53			
Positive	126(62.07)	22.873	<0.01
Negative	77(37.93)		
Ki-67			
10~50	30(14.78)	0.498	0.480
>50	173(85.22)		
Postoperative chemotherapy			
Yes	115(56.65)	3.649	0.056
No	88(43.35)		

率校准曲线(Figure 2C),结果显示总生存率预测校准曲线与理想参考线拟合度良好,表明我们的模型预测结果与实际结果有很好的一致性。在 51 例的胃癌验证组中,列线图模型(Figure 2B)AUC=0.77, 同样显示出较好的预测性能和一致性;校正曲线显示,该模型在训练组和验证组中均具备较好的一致性(Figure 2C,2D)。

3 讨论

目前,胃癌根治手术仍是治疗胃癌的主要手段,但是即使患者进行了胃癌根治手术,仍有 50%以上的患者终因肿瘤复发转移死亡^[7-8],如何精准预测胃癌根治术后的 OS,从而指导临床和个体化治疗,是临床迫切需要解决的问题。既往较多研究在分析患者预后因素时仅纳入了临床特征、病理学参数^[4-5],未能反映胃癌的基因学特征,故本研究将基因学特性同时纳入 Cox 多因素回归模型中,建立了预测胃癌根治术后生存率的风险预后模型,与第 8 版 AJCC-TNM 分期系统比较,该列线图模型表现了更准确的预测价值。

目前,TNM 分期系统仍是临床上最常用的评估预后的分期模型^[9-10]。肿瘤的浸润深度(T 分期)、受累淋巴结个数(N 分期)及是否发生远处转移(M 分期)是 TNM 分期系统的三大组成部分,目前研究显示 TNM 分期仍是评价胃癌根治术后预后的重要方法^[11]。对于临床分期未发生远处转移的患者,由于其 TNM 分期系统中只包含两种因素(pT 分期、pN 分期),其预测已显示出了一定的局限性,不能全面地反映预后的真实情况,在临床中我们观察到,即使患者分期相同,患者预后也具有较大差异^[12]。本研究中单因素及多因素的结果表明:浸润深度、淋巴结转移依然为影响胃癌根治术后 5 年生存率的独立预后因素,在构建的列线图中显示其占据较大的比重,是评估患者预后的重要的指标。

年龄和 Lauren 分型程度也常常是影响患者预后的重要因素。多种研究表明老年患者生存率明显低于同疾病的年轻人^[13],弥漫型胃癌患者的生存率

Table 2 Multivariate Cox regression analysis for OS in gastric cancer patients after gastrectomy(n=203)

Variable	β	Wald	HR(95%CI)	P
Age(≥ 60 years old vs <60 years old)	0.56	7.83	1.76(1.18~2.62)	0.005
Lauren classification(diffuse vs intestinal)	0.88	8.82	2.41(1.34~4.29)	0.003
pT(T_{3-4} vs T_1)	7.78	8.06	5.95(1.73~20.39)	0.005
pN(N_1 vs N_0)	0.78	5.46	2.11(1.12~3.59)	0.019
pN(N_2 vs N_0)	0.95	9.61	2.59(1.42~4.72)	0.002
pN(N_3 vs N_0)	1.01	11.06	2.76(1.52~5.02)	0.001
p53(positive vs negative)	0.55	5.01	1.73(1.07~2.82)	0.025

Notes: OS: overall survival; HR: hazard ratio; CI: confidence interval

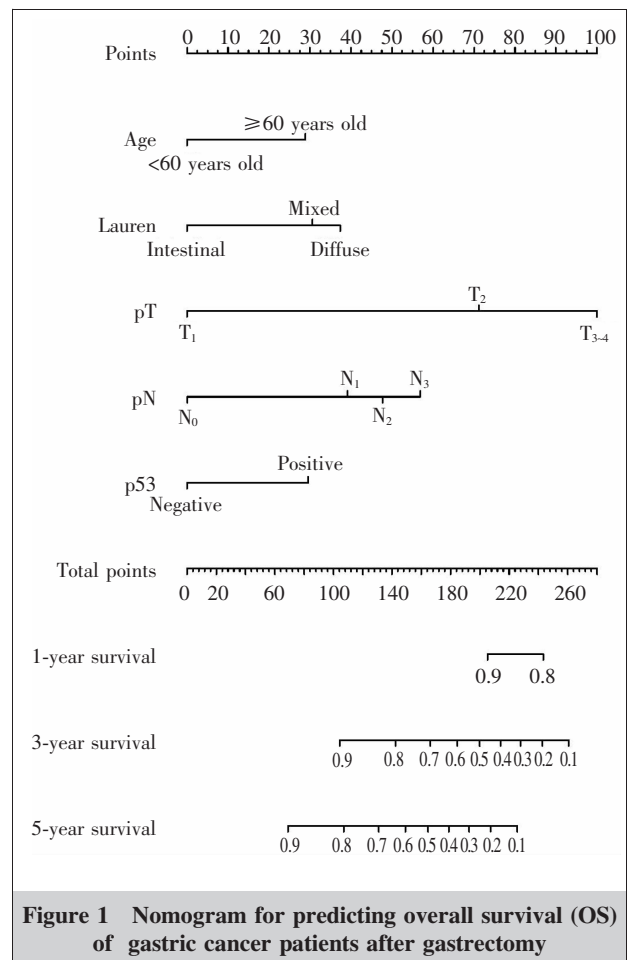
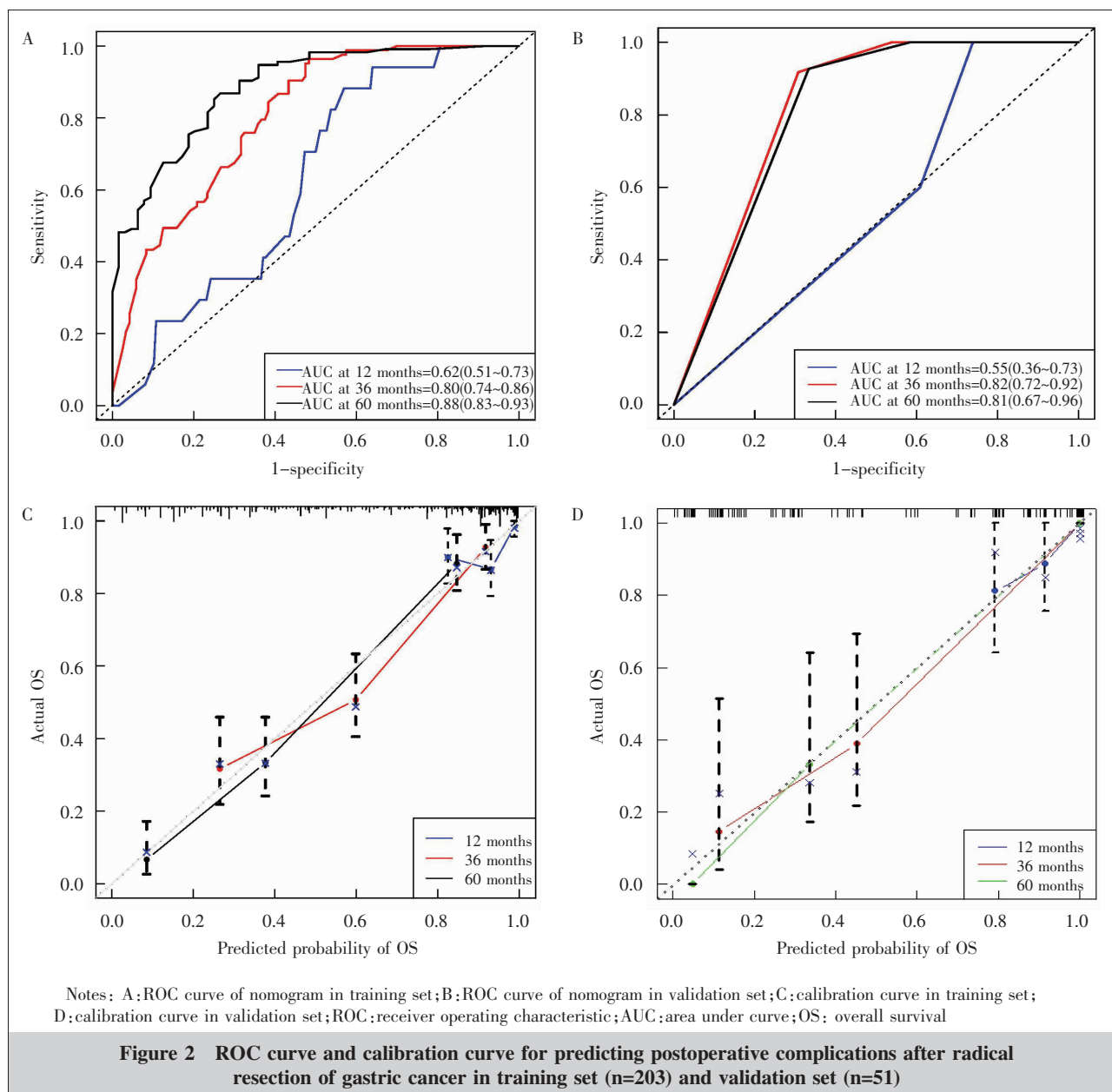


Figure 1 Nomogram for predicting overall survival (OS) of gastric cancer patients after gastrectomy

显著低于肠型患者^[14],这与我们的研究一致。在我们的研究中,年龄和 Lauren 分型依然影响胃癌根治术后患者 OS 的独立预后因素,故我们将年龄、Lauren 分型作为预后因素纳入列线图模型中,使得预测模型更为优化。

在 1979 年 p53 首次被发现^[15],p53 蛋白分为野生型和突变型两种,野生型 p53 由于其半衰期短,免疫组化较难检测,p53 基因的失活突变在肿瘤发生发展中作用重大,可导致肿瘤细胞无限增殖;突变的



p53 蛋白稳定性增加,免疫组化可以检测^[16]。大约 50%的人类癌症存在 p53 基因突变,目前已明确形成肿瘤或促进细胞转化的 p53 蛋白是 p53 基因突变的产物,是一种肿瘤促进因素;p53 功能还表现为经常减弱,在 p53 信号通路中人类癌症可通过多种机制功能失常,包括不同 p53 阴性调节因子的过表达和/或扩增等方式^[17],因此 p53 被认为是评估癌症预后的重要指标之一。一直以来,p53 被认为是一个重要的癌症治疗靶标之一^[17-18]。最近的研究发现,mRNA 疗法对 p53 突变癌症患者有潜在的效果,用纳米颗粒将 p53 的 mRNA 导入到 p53 缺失的肿瘤

细胞中,其抑制了肿瘤细胞的生长^[19]。采用这种方法与雷帕霉素哺乳动物靶标(mTOR)抑制剂依维莫司(everolimus)结合时,表现出显著的抗肿瘤效果。目前,在 HER2 阳性晚期胃癌患者治疗方案的研究上停滞不前,新的联合化疗方案的研究显示未能进一步延长患者总生存期^[20],寻找新的靶点是研究的重要方向,p53 也需要进一步的深入研究。在本研究中 p53 蛋白在胃癌组织中免疫组化的阳性表达率为 62.07%,这与文献中的报道一致^[6,21];有学者^[6]研究了 3 608 例胃癌患者,1 334 例患者出现了 p53 过表达,过表达的患者总生存期明显降低,提示 p53 阳性

的预后相比阴性患者预后更差,故 p53 应该得到应有的重视。我们通过多因素分析筛选出 p53 并将 p53 纳入列线图,构建了一个新的生存预测模型,采用内部及外部验证法,内部验证结果显示预测校准曲线与理想参考线拟合度良好,外部验证提示训练组和验证组中校准曲线具备较好的一致性,证明列线图模型的校准度良好,预测能力准确,有助于临床医生准确、全面评估胃癌患者根治术后的生存情况。

本研究有一定的局限性。第一,本研究是单中心的回顾性研究,样本数量相对较少,存在一定的选择性偏倚。第二,我们虽然进行了内部验证及外部验证,但缺少外部多中心大样本的验证从而更好地评估该模型的稳定性。因此,我们需要进行多中心的、更大样本量的研究,对此预测模型进行验证。

综上所述,本研究对胃癌根治术的患者构建列线图预后风险评估模型。该模型纳入了年龄、浸润深度、淋巴结转移、Lauren 分型以及 p53 表达状态,并多方面验证了该模型的预测价值,将基因学特性结合到胃癌的临床病理特征中,且在模型中还可直视各自的权重比例,每位患者都可以根据列线图找到各自的评分,预测价值高于第 8 版 AJCC-TNM 分期系统,可为临床胃癌根治术后患者远期生存预后的精准评估提供依据,为胃癌患者的个体化治疗提供帮助,具有良好的临床应用前景。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Hashimoto I, Oshima T. Claudins and gastric cancer: an overview[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(2):290.
- [3] Xu J, Shen L, Shui Y, et al. Patterns of recurrence after curative D2 resection for gastric cancer: implications for postoperative radiotherapy [J]. Cancer Med, 2020, 9(13): 4724-4735.
- [4] Gao Z, Ni J, Ding H, et al. A nomogram for prediction of stage III/IV gastric cancer outcome after surgery: a multicenter population-based study [J]. Cancer Med, 2020, 9(15):5490-5499.
- [5] Tonello AS, Capelli G, Bao QR, et al. A nomogram to predict overall survival and disease-free survival after curative-intent gastrectomy for gastric cancer[J]. Updates Surg, 2021, 73(5):1879-1890.
- [6] Kim KW, Kim N, Choi Y, et al. Different effects of p53 protein overexpression on the survival of gastric cancer patients according to Lauren histologic classification: a retrospective study[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(4):844-857.
- [7] Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric cancer, Version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(2):167-192.
- [8] Wang S, Xu L, Wang Q, et al. Postoperative complications and prognosis after radical gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. World J Surg Oncol, 2019, 17(1):52.
- [9] Fugazzola P, Ansaloni L, Sartelli M, et al. Advanced gastric cancer: the value of surgery [J]. Acta Biomed, 2018, 89(8):110-116.
- [10] Morgagni P, Solaini L, Framarini M, et al. Conversion surgery for gastric cancer: a cohort study from a western center[J]. Int J Surg, 2018, 53(5):360-365.
- [11] 徐惠锦, 王鹏亮, 宫英博. 胃癌 TNM 分期优化及病理质量控制[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(1):87-91.
Xu HM, Wang PL, Gong YB. Optimization of TNM staging and control of pathological quality in gastric cancer [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal, 2020, 23(1):87-91.
- [12] Lu J, Xu BB, Zheng CH, et al. Development and external validation of a nomogram to predict recurrence-free survival after R0 resection for stage II/III gastric cancer: an international multicenter study [J]. Front Oncol, 2020, 10: 574611.
- [13] Joharatnam-Hogan N, Shiu KK, Khan K. Challenges in the treatment of gastric cancer in the older patient [J]. Cancer Treat Rev, 2020, 85(1):101980.
- [14] Pernot S, Terme M, Radosevic-Robin N, et al. Infiltrating and peripheral immune cell analysis in advanced gastric cancer according to the Lauren classification and its prognostic significance[J]. Gastric Cancer, 2020, 23(1):73-81.
- [15] DeLeo AB, Jay G, Appella E, et al. Detection of a transformation-related antigen in chemically induced sarcomas and other transformed cells of the mouse [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1979, 76(5):2420-2424.
- [16] Tang M, Liu PJ, Yue B, et al. The correlation between mutant p53 protein expression and cell atypia in early differentiated gastric adenocarcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13:4129-4134.
- [17] Wang X, Yamamoto Y, Imanishi M, et al. Enhanced G1 arrest and apoptosis via MDM4/MDM2 double knockdown

- and MEK inhibition in wild-type TP53 colon and gastric cancer cells with aberrant KRAS signaling[J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(1):558.
- [18] Lane D, Levine A. p53 research: the past thirty years and the next thirty years [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2(12):a000893.
- [19] Kong N, Tao W, Ling X, et al. Synthetic mRNA nanoparticle-mediated restoration of p53 tumor suppressor sensitizes p53-deficient cancers to mTOR inhibition[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(523):eaaw1565.
- [20] Tabernero J, Hoff PM, Shen L, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(10):1372–1384.
- [21] Lazăr D, Tăban S, Sporea I, et al. The immunohistochemical expression of the p53-protein in gastric carcinomas. Correlation with clinicopathological factors and survival of patients[J]. *Rom J Morphol Embryol*. 2010, 51(2):249–257.

《中国肿瘤》对图和要求

1 图的基本要求

(1) 论文中的图是对正文文字进行说明、补充, 因此主题要明确, 用于强调事物的性状或参数变化的总体趋势, 不要与正文的文字内容重复, 图的性质应与资料性质匹配。

(2) 一个完整的图应该具有图题、标目、标值、图形、图注等。

(3) 图应该有“自明性”, 即只看图、图题、图文或图例, 不阅读正文就可以理解图意。图中的缩略语应有注释, 且图中的量、单位、符号、缩略语等应与正文一致。

(4) 正文中提及图的内容时应标注图序号。图随文排, 一般排在相应正文段落之后, 即先见文字后见图。

(5) 组织病理学图片应注明染色方法和放大倍数。

(6) 应保护受试者的隐私。图中涉及受试者的个人信息应当隐去; 人体照片只显示必要部位; 颜面或全身照片, 若不需要显示眼或者阴部的则需加以遮挡。

(7) 引用的图应注明来源, 宜获得著作权人的书面许可。

(8) 编排时, 要注意图的大小和图中文字、版面的整体协调性。

(9) 引用我国的地图, 应维护国家的统一、主权和领土完整, 维护民族尊严和民族团结, 体现我国的外交政策和立场, 保障国家安全和利益。地图插图应符合

合《地图管理条例》相关规定。须在国家测绘地理信息局等权威机构提供的最新标准底图上绘制; 凡涉及国界线及省、地、县级行政区域线, 必须认真核对, 保证准确无误; 不能泄露保密信息; 保证重要地理要素及名称等齐全。

(10) 需提供中、英文图各一份。

2 表的基本要求

(1) 表应有“自明性”, 即在不阅读正文的情况下也能理解表的内容。正文中论述表中内容时应注明表序号。正文中所有表依次按顺序编码, 先见文字后见表。

(2) 按照统计学制表原则设计, 力求结构简洁, 采用三线表, 即顶线、底线、栏目线。

(3) 表的纵横标目间为主谓关系, 主语在表的左侧, 谓语在表的右侧。

(4) 表中的量、单位、符号、缩略语必须与正文一致, 缩略语应在表下注释。

(5) 表内数据要求同一指标小数点后有效位数一致, 且与正文中保持一致。

(6) 各栏参数的单位相同, 可写在表题之后的括号内; 参数单位不同, 写在各栏标目词之后的括号内。

(7) 表中不设“备注”, 需要释义的可在表中相关处注释符号, 如 a、b、c 等, 然后在表下注释。

(8) 需提供中、英文表各一份。