

论 著

成人型弥漫性脑胶质瘤影像形态学表现与MGMT蛋白表达情况的相关性研究*

段瑾 葛学卓 靳

汪秀玲 许倩*

徐州医科大学附属医院影像科

(江苏 徐州 221000)

【摘要】目的 研究成人型弥漫性脑胶质瘤的MRI影像表现与MGMT蛋白表达情况的相关性。方法 回顾性分析徐州医科大学附属医院219例成人型弥漫性胶质瘤患者术前磁共振影像学及一般临床资料,根据MGMT蛋白表达情况将其分为MGMT蛋白表达阳性与阴性两组,分析两组间的影像形态学特征及临床特点之间的差异。结果 与MGMT蛋白表达阴性的胶质瘤相比, MGMT蛋白表达阳性的胶质瘤磁共振增强以环形强化更为多见, 瘤周水肿程度以中重度水肿多见, 高级别(WHO III-IV级)肿瘤占据多数($P<0.005$)。结论 MGMT蛋白表达阳性的成人型弥漫性胶质瘤在磁共振图像上以环形强化、瘤周水肿程度较重为特点, 这些影像特征有助于早期预知MGMT蛋白表达情况, 对临床治疗提供帮助。

【关键词】胶质细胞瘤; MGMT启动子甲基化; MGMT蛋白; 磁共振成像; 瘤周水肿

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

【基金项目】徐州市科技局课题资助项目(KC23259)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.07.006

Correlational Study on the Morphological Features of MRI and the Expression of MGMT Protein in Adult-type Diffuse Glioma*

DUAN Jin, GE Xue, ZHUO Shuo, WANG Xiu-ling, XU Qian*

Department of Imaging, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the correlation between morphological manifestations of magnetic resonance imaging(MRI) and the expression of MGMT protein in adult-type diffuse glioma. **Methods** The preoperative MRI and clinical data of 219 patients with diffuse glioma in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University were analyzed retrospectively. According to the expression of MGMT protein, these patients were divided into two groups: positive and negative MGMT protein expression, and the differences in the image morphological characteristics and clinical features between the two groups were analyzed. **Results** Compared with gliomas with negative MGMT protein expression, gliomas with positive MGMT protein expression were more common with ring enhancement, moderate to severe peritumoral edema and high-grade tumors (WHO III-IV) ($P<0.005$). **Conclusion** Adult-type diffuse gliomas with positive MGMT protein expression are characterized by ring enhancement and moderate to severe peritumoral edema on MRI. These imaging features are helpful for early prediction of MGMT protein expression and provide assistance for clinical treatment.

Keywords: Glioma; MGMT Promoter Methylation; MGMT Protein; Magnetic Resonance Imaging; Peritumoral Edema

脑胶质瘤恶性程度高, 预后不良, 是成人最常见的一种中枢神经系统肿瘤^[1-7]。目前胶质瘤在临床上常用的治疗方法主要有手术切除、化学治疗和放射治疗, 治疗后患者的生存期虽然得到了延长, 但由于胶质瘤细胞的增殖能力和侵袭能力较强, 导致肿瘤术后极易复发, 大多数胶质瘤患者的预后较差, 高级别胶质瘤患者的中位生存期仅约14个月左右^[8]。胶质瘤患者的预后和某些分子标记物紧密相关, 如O6-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶(MGMT)、X连锁 α 地中海贫血/智能发育迟滞蛋白(ATRX)、异柠檬酸脱氢酶(IDH)、染色体1p/19q、端粒酶逆转录酶、表皮生长因子受体、PTPRZ1-MET融合基因、Ki-67、TP53等^[9]。其中MGMT是机体修复烷基加合物的关键酶, 能够移除DNA上鸟嘌呤O6位点的能致突变毒性和细胞毒性的烷基加合物, 从而修复DNA损伤, 保护细胞免受烷化剂类抗肿瘤药物(如替莫唑胺)的损伤及产生耐药性^[10-11]。而MGMT基因甲基化会影响MGMT蛋白的表达, 从而使烷化剂化疗效果提高^[4]。

研究发现, 在胶质瘤患者中, 肿瘤细胞株对烷化剂的敏感性及MGMT蛋白的表达情况与MGMT基因启动子甲基化状态密切相关, MGMT蛋白在MGMT基因甲基化的细胞中低表达或缺失, 而在未甲基化的细胞中高表达^[12-15]。本研究通过分析成人弥漫性脑胶质瘤MR影像形态学表现与MGMT蛋白表达状态之间的关系, 探讨其在预测胶质瘤MGMT表达中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集2018年1月至2020年12月于徐州医科大学附属医院确诊的成人型弥漫性脑胶质瘤患者219例。其中男性132例, 女性87例; MGMT蛋白表达阳性者126例, 阴性者93例; 高级别胶质瘤(WHO III、IV级)163例, 低级别胶质瘤(WHO II级)56例。

纳入标准: 患者年龄 ≥ 18 周岁; 术后病理结果为脑胶质瘤(WHO II-IV级); 术前MRI影像学资料完整, 检查序列包括液体衰减反转恢复(diffusion weighted imaging, FLAIR)序列、T₂加权成像(T₂-weighted imaging, T₂WI)、T₁加权成像(T₁-weighted imaging, T₁WI)、弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、T₁WI增强; 术后免疫组化检测MGMT蛋白表达阳性或阴性。排除标准: 免疫组化未检测MGMT蛋白表达情况; 影像检查序列不全; 图像质量较差, 或图像有较严重伪影干扰者; 影像检查前行其他治疗, 包括放疗、化疗等。

1.2 影像学检查方法 所有患者使用Discovery 750W 3.0T扫描仪, 分别行平扫和动态增强扫描。采用八通道相控阵头部线圈。

T₁WI: TR 2771 ms, TE 15 ms, FOV 240mm $\times$ 240mm, 层厚6mm, 层间距1.5mm。T₂WI: TR 3925 ms, TE 101 ms, FOV 240mm $\times$ 240mm, 层厚6mm, 层间距1.5mm。T₂ FLAIR: TR 9000 ms, TE 95 ms, FOV 240mm $\times$ 240mm, 层厚6mm, 层间距1.5 mm。DWI: TR 4880 ms, TE 77 ms, FOV 240mm $\times$ 240mm, 层厚6mm, 层间距1.5 mm, b=0、1000s/mm²。T₁WI+C: TR 2100 ms, TE 24 ms, FOV 240mm $\times$ 240mm, 矩阵256 $\times$ 256, NEX为2, 层厚6mm, 层间距1.5mm。对比剂使用钆喷酸葡胺(Gd-

【第一作者】段瑾, 女, 硕士研究生, 主要研究方向: 中枢神经系统影像诊断。E-mail: duanjin01@foxmail.com

【通讯作者】许倩, 女, 副主任医师, 主要研究方向: 中枢神经系统影像诊断。E-mail: xuqianxz@126.com

DTPA), 剂量0.1mmol/kg, 注射速率为3.0mL/s, 注射完毕立即用生理盐水20mL冲洗。

1.3 影像特征评估方法 由2名具有5年以上工作经验的医师同时对脑胶质瘤患者的MRI图像进行双盲判读, 评估肿瘤的以下特征: 肿瘤的大小、发生部位、偏侧性、DWI弥散是否受限、肿瘤内部囊变坏死及出血情况、肿瘤边界是否清晰、瘤周水肿程度、强化方式等。

以上征象中, 肿瘤大小通过测量肿瘤最大截面的直径及其垂直径线来确定^[16]; 在T₂WI上对瘤周水肿程度进行分级: 水肿外缘与肿瘤边缘距离小于1cm为轻度水肿、大于等于1cm为中重度水肿^[17]; 强化方式分为环形强化与非环形强化(结节状强化或者强化不明显)(图1)。如遇混合特征, 以主要的影像特征为准。两名医师意见相左时, 二者探讨一致后得出最终结果。

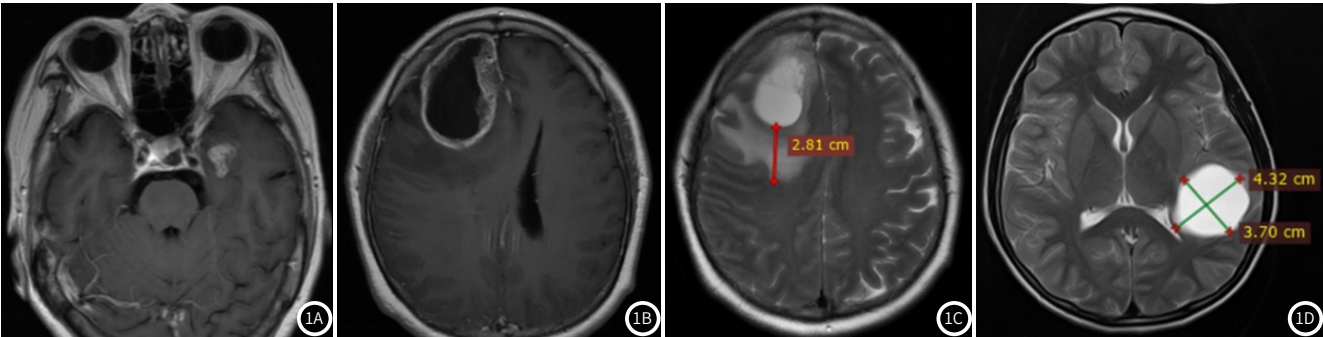


图1A-图1D 脑胶质瘤的MRI影像表现; 1A: T₁WI增强轴位, 结节状强化的脑胶质瘤; 1B: T₁WI增强轴位, 环形强化的脑胶质瘤; 1C: T₂WI中重度瘤周水肿(水肿范围≥1cm); 1D: T₂WI肿瘤最大横截面积大小约为43×37mm。

1.4 统计学方法 统计分析使用SPSS 27.0软件, 对于正态分布的计量资料, 用($\bar{x} \pm s$)表示, 不符合正态分布的资料用M(Q1, Q3)表示。用独立样本T检验或Mann-Whitney U检验比较两组间的差异。对于分类资料, 采用频数、百分比表示, 两组之间的差异通过卡方检验或Fisher精确检验进行比较。当P<0.05时, 认为组间差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MGMT蛋白表达与胶质瘤临床特征之间的关系 219例胶质瘤中, MGMT蛋白表达阳性者126例, 年龄18~78岁, 平均年龄为(52.30±13.31)岁, 中位年龄为53岁。MGMT蛋白表达阴性者93例, 年龄21~76岁, 平均年龄为(51.00±12.83)岁, 中位年龄为51岁。两组间年龄、性别没有统计学差异(P>0.05)。

MGMT蛋白表达阳性组中Ki-67<10%者23例, Ki-67≥10%者103例; MGMT蛋白表达阴性组中Ki-67<10%者18例, Ki-67≥10%者75例; 两组间差异不具有统计学意义(P=0.837)。MGMT蛋白表达阳性组中WHO II、III、IV级例数分别为26、26、74例, MGMT蛋白表达阴性组中WHO II、III、IV级例数分别为30、21、42例, 两组间差异具有统计学意义(P=0.030); 在WHO IV级的胶质瘤中, MGMT蛋白表达阳性者占绝大多数(74/116), 在WHO II级的胶质瘤中, MGMT蛋白表达阴性者所占比例较大(30/56), 见表1。

表1 两组患者的临床、病理学指标比较			
项目	MGMT表达阳性(n=126)	MGMT表达阴性(n=93)	P值
平均年龄(岁)	52.30±13.31	51.00±12.83	0.110
性别			
男	75(59.5%)	57(61.3%)	0.792
女	51(40.5%)	36(38.7%)	
Ki-67指数			
<10%	23(18.3%)	18(19.4%)	0.837
≥10%	103(81.7%)	75(80.6%)	
WHO分级			
II级(56)	26(20.6%)	30(32.3%)	0.030*
III级(47)	26(20.6%)	21(22.6%)	
IV级(116)	74(58.7%)	42(45.2%)	

注: *P<0.05。

2.2 MGMT蛋白表达与胶质瘤MRI特征之间的关系 MGMT蛋白表达阳性组中肿瘤最大截面积1.43-52.64cm², 平均值为(16.87±10.09)cm²; 55例位于额叶(43.7%), 42例位于颞叶或岛叶(33.3%), 4例位于枕叶(3.2%), 11例位于顶叶(8.7%), 14例位于其他部位或多个脑叶(11.1%); 其中69例位于左侧大脑半球(54.8%), 52例位于右侧大脑半球(41.3%), 5例累及双侧大脑半球(4.0%)。MGMT蛋白表达阴性者中, 肿瘤最大截面积1.00-46.80cm², 平均数为(17.19±10.23)cm²; 41例位于额叶(44.1%), 26例位于颞叶或岛叶(28.0%), 4例位于枕叶(4.3%), 10例位于顶叶(10.8%), 12例位于其他部位或多个脑叶(12.9%); 其中44例位于左侧大脑半球(47.3%), 41例位于右侧大脑半球(44.1%), 8例累及双侧大脑半球(8.6%)。

表2 脑胶质瘤MRI影像表现与MGMT蛋白表达情况的相关性分析				
		MGMT蛋白		χ ² /P值
		表达阳性(n=126)	表达阴性(n=93)	
大小(最大截面积cm ²)		1.43-52.64 (16.87±10.09)	1.00-46.80 (17.19±10.23)	0.789
位置				0.901
	额叶	55(43.7%)	41(44.1%)	
	颞叶或岛叶	42(33.3%)	26(27.9%)	
	枕叶	4(3.2%)	4(4.3%)	
	顶叶	11(8.7%)	10(10.8%)	
	其他部位或多个脑叶	14(11.1%)	12(12.9%)	
偏侧性				0.271
	左侧	69(54.8%)	44(47.3%)	
	右侧	52(41.3%)	41(44.1%)	
	两侧	5(4.0%)	8(8.6%)	
MRI特征				
DWI弥散受限	是	107(84.9%)	82(88.2%)	0.489
	否	19(15.1%)	11(11.8%)	
出血	是	28(22.4%)	30(32.3%)	0.103
	否	97(77.6%)	63(67.7%)	
囊变坏死	是	73(57.9%)	50(53.8%)	0.538
	否	53(42.1%)	43(46.2%)	
肿瘤边界	清晰	59(46.8%)	39(41.9%)	0.472
	不清晰	67(53.2%)	54(58.1%)	
瘤周水肿范围	≥1cm	77(61.11%)	44(47.31%)	0.043*
	<1cm	49(38.89%)	49(52.69%)	
强化方式	环形强化	98(77.8%)	46(49.5%)	0.001*
	非环形强化	28(22.2%)	47(50.5%)	

注: *P<0.05。

在126例MGMT蛋白表达阳性组中，107例患者的DWI表现为明显的弥散受限(84.9%)，28例胶质瘤伴有出血(22.4%)，73例患者病灶中出现囊变坏死(57.9%)，肿瘤边界清晰者59例(46.8%)，77例患者瘤周水肿范围≥1cm(61.1%)，98例患者以环形强化为主(77.8%)。在93例MGMT蛋白表达阴性组中，82例患者的DWI图像上可观察到明显的弥散受限(88.2%)，30例胶质瘤伴有出血(32.3%)，50例患者病灶中出现囊变坏死(53.8%)，肿瘤边界清晰者39例(41.9%)，44例患者瘤周水肿范围≥1cm(47.3%)，46例患者以环形强化为主(49.5%)。

与MGMT蛋白表达阴性的胶质瘤相比，MGMT蛋白表达阳性的胶质瘤环形强化更多见、瘤周水肿程度以中重度为主($P<0.05$)。肿瘤大小、位置、偏侧性、肿瘤边缘是否清晰、有无囊变坏死以及出血在两组之间的差异没有统计学意义($P>0.05$)，见表2。

3 讨 论

本研究发现成人型弥漫性脑胶质瘤中，MGMT蛋白表达水平不同的患者MR影像表现存在差异。MGMT蛋白表达阳性的患者以环形强化、瘤周水肿程度较重为特点。而其他的临床、病理学指标及MR影像表现在两组之间没有差异。有研究结果显示，MGMT启动子甲基化状态与肿瘤强化方式相关。Sylvia Drabycz等^[18]认为环形强化与MGMT启动子未甲基化的脑胶质母细胞瘤之间有显著的相关性($P=0.006$)，本研究结果显示，MGMT蛋白表达阳性的患者出现环形强化的概率更高($P<0.001$)，而MGMT启动子甲基化的细胞MGMT蛋白低表达或缺失，MGMT启动子未甲基化的细胞MGMT蛋白高表达，这与Sylvia Drabycz等研究结果较为一致。此外，Sylvia Drabycz等的研究亦未发现MGMT启动子甲基化的状态与肿瘤位置、偏侧性、边缘是否清晰及是否出现囊变之间存在相关性，这与我们的研究结果相似。本研究发现MGMT蛋白表达阳性的患者瘤周水肿程度较重，提示此种类型胶质瘤患者病情相对较重、预后较差。有研究指出没有明显瘤周水肿的MGMT启动子甲基化的患者比未甲基化或甲基化伴有中重度瘤周水肿的患者存活时间更长^[17]。此外，吴鹏程等^[19]的研究发现生存期短的患者脑胶质瘤组织中MGMT蛋白表达阳性者所占比率明显高于生存期长的患者，提示MGMT蛋白表达情况对预测脑胶质瘤患者的预后具有一定的价值。Lingbo Ma等^[20]的研究结果证实MGMT启动子未甲基化的脑胶质瘤患者相对MGMT启动子甲基化者预后较差。

既往研究表明，MGMT启动子甲基化状态与脑胶质瘤病变的位置及偏侧性有关。Eoli^[21]等人的研究表明，MGMT启动子甲基化的肿瘤在顶叶、枕叶中更常见，而MGMT启动子未甲基化的肿瘤更常见于颞叶。Ellingson^[22]等发现脑胶质母细胞瘤患者中MGMT启动子未甲基化的肿瘤多位于右侧大脑半球，而甲基化的肿瘤主要分布在左侧大脑半球，以颞叶最为多见。Soheila^[10]等发现在高级别胶质瘤患者中位于额叶的肿瘤与MGMT启动子甲基化明显相关，而位于颞叶的肿瘤与MGMT启动子未甲基化相关。而在本研究中，未发现MGMT蛋白表达情况与脑胶质瘤病灶位置及偏侧性之间存在联系。这可能是由于脑胶质瘤病理类型和样本量不同所致，需要扩大样本量、进行多中心深入研究。

在临床上，Ki-67指数是评估肿瘤生物学行为和预测胶质瘤预后的有效定量，Ki-67指数越高，往往代表肿瘤的恶性程度越高，预后越差^[23-25]，但是本研究中并未发现Ki-67指数高低与MGMT蛋白表达之间存在差异。有研究发现MGMT启动子甲基化与肿瘤WHO组织病理学分级有关，在低级别的胶质瘤中MGMT基因的启动子更容易发生甲基化，随着胶质瘤级别增加，MGMT甲基化者所占比率下降^[26]。在我们的研究中也发现MGMT蛋白的表达在不同级别的胶质瘤之间存在差异，高级别胶质瘤中MGMT蛋白表达阳性的患者占多数，尤其在WHO IV级的患者中。这表明MGMT蛋白的高表达或MGMT基因启动子的非甲基化可能对脑胶质瘤的恶性发展或恶性程度的增加起到重要的促进作用。

本研究存在一定局限性。首先，本研究为单中心回顾性研究，样本量不够大，后续应继续扩大样本或开展多中心研究。其次，本研究样本为II-IV级成人弥漫性脑胶质瘤患者，并未对样本进一步分层(即高、低级别)，在后续的研究中可扩大样本以便对

样本进行分层。最后，本研究仅纳入了MGMT这一个分子指标，后续可继续纳入更多的分子指标(如IDH等)以进一步研究。

综上所述，本研究发现成人弥漫性脑胶质瘤患者MGMT蛋白表达情况与肿瘤强化方式及瘤周水肿程度相关，MGMT蛋白表达阳性者以高级别胶质瘤多见，其发生环形强化的概率较高，瘤周水肿以中重度为主。根据这些影像表现有助于早期预知MGMT蛋白表达情况及MGMT启动子甲基化状态，以推测胶质瘤是否对烷化剂耐药，对临床治疗提供帮助。

参考文献

[1]Sang S,Wanggou S,Wang Z,et al.Clinical long-term follow-up evaluation of functional neuronavigation in adult cerebral gliomas[J].World Neurosurgery, 2018, 119: e262-e271.

[2]Prather K Y,O'Neal C M,Westrup A M,et al.A systematic review of amino acid PET in assessing treatment response to temozolomide in glioma[J].Neuro-Oncology Advances, 2022, 4 (1): vdae008.

[3]Miller K D,Ostrom Q T,Kruchko C,et al.Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021[J].CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71 (5): 381-406.

[4]Davis M E.Epidemiology and overview of gliomas[J].Seminars in Oncology Nursing, 2018, 34 (5): 420-429.

[5]Sanada T,Kinoshita M,Sasaki T,et al.Prediction of MGMT promotor methylation status in glioblastoma by contrast-enhanced T₁-weighted intensity image[J].Neuro-Oncology Advances, 2024, 6 (1): vdae016.

[6]于虹,王娜,徐苗苗,等.脑胶质瘤的MRI诊断及预后影响因素分析[J].中国CT和MRI杂志, 2023, 21 (1): 12-14.

[7]赵均雄,梁立华,谭志. 3D-ASL在胶质瘤术前分级的应用价值[J].罕少疾病杂志, 2016, 23 (6): 7-9, 2.

[8]Wang Y,Liu S,Fan X,et al.Age-associated brain regions in gliomas:a volumetric analysis[J].Journal of Neuro-Oncology, 2015, 123 (2): 299-306.

[9]Smits M, Van Den Bent M J.Imaging correlates of adult glioma genotypes[J].Radiology, 2017, 284 (2): 316-331.

[10]Zappe K,Pühringer K,Pflug S,et al.Association between MGMT enhancer methylation and MGMT promoter methylation,MGMT protein expression, and overall survival in glioblastoma[J].Cells, 2023, 12 (12): 1639.

[11]Shaw R,Basu M,Karmakar S,et al.MGMT in TMZ-based glioma therapy:multifaceted insights and clinical trial perspectives[J].Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research, 2024, 1871 (3): 119673.

[12]Raysi Dehcordi S,Galzio R,Marrone F,et al.Brain location and tumor biological markers in high- and low-grade gliomas[J].Journal of Neurosurgical Sciences, 2023, 67 (2).

[13]Paldor I,Pearce F C,Drummond K J,et al.Frontal glioblastoma multiforme may be biologically distinct from non-frontal and multilobar tumors[J].Journal of Clinical Neuroscience, 2016, 34: 128-132.

[14]Shah N,Lin B,Sibenaller Z,et al.Comprehensive analysis of MGMT promoter methylation: correlation with MGMT expression and clinical response in GBM[J].PLoS One, 2011, 6 (1): e16146.

[15]Capper D,Mittelbronn M,Meyermann R,et al.Pitfalls in the assessment of MGMT expression and in its correlation with survival in diffuse astrocytomas:proposal of a feasible immunohistochemical approach[J].Acta Neuropathologica, 2008, 115 (2): 249-259.

[16]尚彬,苑润金,张渊,等.脑胶质瘤的MRI影像表现及其与IL-17、IL-24、VEGF、GFAP的相关性研究[J].局解手术学杂志, 2021, 30 (2): 161-166.

[17]Carrillo J A,Lai A,Nghiempu P L,et al.Relationship between tumor enhancement,edema, IDH1 mutational status,MGMT promoter methylation, and survival in glioblastoma[J].American Journal of Neuroradiology, 2012, 33 (7): 1349-1355.

[18]Drabycz S,Roldán G,De Robles P,et al.An analysis of image texture,tumor location, and MGMT promoter methylation in glioblastoma using magnetic resonance imaging[J].NeuroImage, 2010, 49 (2): 1398-1405.

[19]吴鹏程,李太平,晋涛,等. 0⁻6-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶、细胞周期相关蛋白1、F框/WD-40域蛋白7在脑胶质瘤组织中的表达情况及临床意义[J].癌症进展, 2020, 18 (16): 1649-1652.

[20]Ma L,Shi Y,Li C,et al.MGMT unmethylation and high levels of CD47 and TIGIT indicate a poor prognosis in adult diffuse gliomas[J].Frontiers in Immunology, 2024, 15: 1323307.

[21]Eoli M,Menghi F,Bruzzone M G,et al.Methylation of O 6-Methylguanine DNA methyltransferase and loss of heterozygosity on 19q and/or 17p are overlapping features of secondary glioblastomas with prolonged survival[J].Clinical Cancer Research, 2007, 13 (9): 2606-2613.

[22]Ellingson B M,Cloughesy T F,Pope W B,et al.Anatomic localization of O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylated and unmethylated tumors:a radiographic study in 358 de novo human glioblastomas[J].Neuroimage, 2012, 59 (2): 908-916.

[23]樊建坤,程勇,黄欢,等. T₂-FLAIR影像组学预测WHO II ~ III级胶质瘤Ki-67表达水平[J].中国医学影像学杂志, 2023, 31 (4): 315-320.

[24]Su C, Jiang J,Zhang S,et al.Radiomics based on multicontrast MRI can precisely differentiate among glioma subtypes and predict tumour-proliferative behaviour[J].European Radiology, 2019, 29 (4): 1986-1996.

[25]陈煜豪,陈德基,陈满,等. DSC-PWI与脑胶质瘤分级及Ki-67表达应用研究[J].中国CT和MRI杂志, 2023, 21 (2): 4-6.

[26]姜琳,刘锦颖,贾利晴,等.胶质瘤中MGMT甲基化状态及其临床意义的回顾性研究[J].中国癌症杂志, 2023, 33 (8): 740-750.

(收稿日期: 2024-04-14) (校对编辑: 姚丽娜)