

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.05.011

重组人干扰素 γ 联合紫杉醇 + 卡铂化疗方案对卵巢癌患者 T 淋巴细胞亚群水平的影响*

张玉洁, 莫琼梅

(海南省文昌市人民医院, 海南 文昌 571300)

摘要:目的 探讨重组人干扰素 γ 联合紫杉醇 + 卡铂(TC)化疗方案治疗卵巢癌的疗效,以及对 T 淋巴细胞亚群水平的影响。方法 选取医院 2017 年 6 月至 2018 年 6 月收治的卵巢癌患者 91 例,按随机数字表法分为研究组(46 例)和对照组(45 例)。两组患者均予 TC 化疗方案,研究组加用重组人干扰素 γ 。两组均以 21 d 为 1 个治疗周期,连续化疗 3 个周期。结果 治疗后,研究组患者的客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)分别为 63.04% 和 76.09%,均显著高于对照组的 42.22% 和 55.56% ($P < 0.05$);研究组患者的 T 淋巴细胞亚群(CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+)水平均显著高于对照组, CD_8^+ 细胞阳性率显著低于对照组 ($P < 0.05$);研究组卵巢癌相关蛋白[存活素、切除修复交叉互补基因蛋白 1(ERCC1)、波形蛋白]的水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$);随访 2 年,研究组无进展生存期(PFS)显著长于对照组,1 年及 2 年生存率均显著高于对照组 ($P < 0.05$);研究组与对照组不良反应发生率相当(23.91% 比 15.56%, $P > 0.05$)。结论 重组人干扰素 γ 联合 TC 化疗方案治疗卵巢癌疗效显著,可提升患者的免疫功能,降低卵巢癌相关蛋白水平,延长生存期,且安全性良好。

关键词: 卵巢癌;卡铂;紫杉醇;重组人干扰素 γ ;临床疗效;T 淋巴细胞亚群

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)05-0041-04

Effect of Recombinant Human Interferon Gamma Combined with Taxol and Carboplatin Chemotherapy on T Lymphocyte Subsets in Patients with Ovarian Cancer

ZHANG Yujie, MO Qiongmei

(Wenchang People's Hospital, Wenchang, Hainan, China 571300)

Abstract: Objective To investigate the effect of recombinant human interferon gamma(rhIFN- γ) combined with taxol and carboplatin

*基金项目:海南省自然科学基金面上项目 [817362]。

第一作者:张玉洁,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)zhang85296333@163.com。

亡、迁移以及侵袭的影响[J]. 中成药,2018,40(3):702-706.

[10] 封洁珠,李恩泽,彭子瀚,等. 卵巢癌顺铂敏感与耐药细胞 CIC-3 蛋白表达及通道功能的差异[J]. 中国病理生理杂志,2019,35(5):784-790.

[11] 杜忠举,张华,夏菊荣,等. 帕瑞昔布钠注射液用于胆囊切除患者术后镇痛的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(11):1324-1326.

[12] TANG CP, XU ZY, YI XM, et al. Fast track surgery vs. conventional management in the perioperative care of retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9): 16207-16214.

[13] 刘琳,柴小青,谢言虎,等. 加速康复外科策略中使用帕瑞昔布钠对胃癌根治术患者术后恢复的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2018,34(11):1045-1049.

[14] WANG YN, BAO W, LIU Y, et al. miR-98-5p contributes to cisplatin resistance in epithelial ovarian cancer by suppressing miR-152 biogenesis via targeting Dicer1[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(5):447-455.

[15] XIANG Y, MA N, WANG D, et al. MiR-152 and miR-185 co-contribute to ovarian cancer cells cisplatin sensitivity by targeting DNMT1 directly: a novel epigenetic therapy independent of decitabine[J]. Oncogene, 2014, 33(3):378-386.

[16] 倪莎,郭绮璇,汪玲,等. miR-152 靶向 Mirk/Dyrk1B 调控人卵巢癌干细胞紫杉醇敏感性的研究[J]. 中国医科大学学报,2018,47(6):481-485.

[17] VERLINGUE L, HOLLEBECQUE A, LACROIX L, et al. Human epidermal receptor family inhibitors in patients with ERBB3 mutated cancers: Entering the back door[J]. Eur J Cancer, 2018, 92:1-10.

[18] GHODS FJ, SARIKAYA AT, ARDA N, et al. hsa-miR-149-5p Diminish MAPK and PI3K/Akt Signalling Pathways through Down-regulation of ERBB3 in SLE Patients[J]. Mol Biol, 2018, 7(4):1000224.

[19] YOON JH, SHIN JW, PHAM TH, et al. Methyl lucidone induces apoptosis and G₂/M phase arrest via the PI3K/Akt/NF- κ B pathway in ovarian cancer cells[J]. Pharmaceutical Biology, 2020, 58(1):51-59.

[20] JU XY, YU HS, LIANG DH, et al. LDR reverses DDP resistance in ovarian cancer cells by affecting ERCC-1, Bcl-2, Survivin and Caspase-3 expressions[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102:549-554.

[21] ZHOU L, ZHAO YC. B7-H3 Induces Ovarian Cancer Drugs Resistance Through an PI3K/AKT/BCL-2 Signaling Pathway[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11:10205-10214.

(收稿日期:2020-06-15;修回日期:2020-08-01)

(TC) in the treatment of patients with ovarian cancer and its effect on T lymphocyte subsets. **Methods** Totally 91 patients with ovarian cancer admitted to our hospital from June 2017 to June 2018 were selected and divided into the study group(46 cases) and the control group(45 cases) according to the random number table method. The patients in the two groups were treated with TC chemotherapy, on this basis, the patients in the study group were treated with rhIFN- γ . Both groups were continuously treated with chemotherapy for three cycles with 21 d as a cycle. **Results** After treatment, the objective remission rate(ORR) and disease control rate(DCR) of the study group were 63.04% and 76.09%, which were significantly higher than 42.22% and 55.56% of the control group($P < 0.05$). The levels of T lymphocyte subsets(CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+) in the study group were significantly higher than those in the control group, while the positive rate of CD_8^+ cell in the study group was significantly lower than that in the control group($P < 0.05$). The levels of ovarian cancer related protein[survivin, excision repair cross-complementing gene-1(ERCC1) and vimentin] in the study group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). During the 2-year follow-up, the progression free survival (PFS) of the study group were significantly longer than that of the control group, the 1-year survival rate and 2-year survival rate of the study group were significantly higher than those of the control group($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the study group was similar to that in the control group(23.91% vs. 15.56%, $P > 0.05$). **Conclusion** rhIFN- γ combined with TC chemotherapy is effective and safe in the treatment of ovarian cancer, which can improve the immune function of patients, reduce the level of ovarian cancer related protein, prolong the life cycle.

Key words: ovarian cancer; cisplatin; taxol; recombinant human interferon gamma; clinical efficacy; T lymphocyte subsets

卵巢癌为妇科常见恶性肿瘤,发病率高,危害性巨大^[1-2],确诊后应采取积极有效的干预措施。手术切除为主要治疗方法,但术后复发率高,且部分中晚期卵巢癌难以完整切除^[3]。卵巢恶性肿瘤对化学治疗(简称化疗)药物的敏感性较高,以铂类为基础的联合化疗方案应用最广,其中紫杉醇+卡铂(TC)化疗方案是目前各种指南推荐应用于卵巢癌化疗的一线方案^[4-5],但单纯的TC化疗方案疗效欠佳,表现为患者的免疫功能持续受损,生存期和复发率均无明显改善。重组人干扰素 γ 是临床常用的广谱抗病毒、抗肿瘤生物制品,可杀灭病毒和肿瘤细胞,调节免疫功能,已逐步应用于各类肿瘤疾病的治疗,且疗效较好^[6-7]。本研究中探讨了重组人干扰素 γ 联合TC化疗方案治疗卵巢癌的疗效,以及对免疫功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经CT及MRI、组织病理学检查确诊,符合《卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)》中相关诊断标准^[8];中晚期;预计生存期不短于6个月;对本研究中拟用药物无过敏反应和禁忌证。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,患者自愿参与本研究并签署知情同意书。

排除标准:并发全身其他部位肿瘤;入组前接受其他化疗药物治疗;临床资料缺失或不完整;中途退出本研究;未严格按本研究治疗方案治疗;随访期间失访。

病例选择与分组:选取我院2017年6月至2018年6月收治的卵巢癌患者91例,按随机数字表法分为研究组(46例)和对照组(45例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

对照组患者予TC化疗方案治疗。第1天及第2天

表1 两组患者一般资料比较

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	肿瘤分期(例)		肿瘤分型(例)		
			Ⅲ期	Ⅳ期	黏液性	浆液性	内膜样
研究组(n=46)	51.20±11.23	22.37±2.78	26	20	17	13	16
对照组(n=45)	50.02±11.08	21.89±2.67	22	23	15	19	11
t/ χ^2 值	0.504	0.840	0.532		2.165		
P值	0.615	0.403	0.466		0.339		

予紫杉醇注射液(海南卓泰制药有限公司,国药准字H20057065,规格为每支5 mL:30 mg)180 mg/m²,加入500 mL 0.9%氯化钠注射液,静脉滴注,滴注时间控制在4~6 h内;卡铂注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字H20020181,规格为每支10 mL:50 mg)300 mg/m²,加入500 mL 5%葡萄糖注射液,静脉滴注,滴注时间控制在2~3 h内。研究组患者TC化疗方案同对照组,加用注射用重组人干扰素 γ (上海凯茂生物医药有限公司,国药准字S10980084,规格为每支100万IU)50万IU,加入1 mL灭菌注射用水溶解后肌肉注射,3~4 d后若无明显不良反应,将剂量增加到每天100万IU。两组患者均以21 d为1个治疗周期,连续治疗3个周期。两组患者在治疗期间均予营养支持、止吐、护胃、保肝、补充水电解质等基础治疗,并定期监测肝、肾功能。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:分别采集患者化疗开始前1 d、结束后1 d的空腹静脉血各5 mL,抗凝,离心,分离,取血清,采用Navios 720型流式细胞仪(美国贝克曼库尔特有限公司)检测T淋巴细胞亚群(CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+)水平,并计算 CD_4^+/CD_8^+ 比值。采用酶联免疫吸附试验检测患者卵巢癌相关蛋白,包括存活素、切除修复交叉互补基因

蛋白 1(ERCC1)、波形蛋白水平,检测仪器为 Molecular Devices 2109B 型多功能酶标仪(美谷分子仪器 <上海>有限公司),试剂盒购于上海博湖生物科技有限公司。门诊随访 2 年,统计无进展生存期(PFS)、1 年和 2 年生存率,以及治疗期间的不良反应发生情况(包括呕吐、腹泻、骨髓抑制、过敏反应、神经毒性、肌肉酸痛等)。

疗效判定:参照《实体瘤疗效评价标准》^[9]判定疗效。完全缓解(CR):经影像学复查显示卵巢癌病灶完全消失,维持时间超过 4 周;部分缓解(PR):病灶缩小体积不高于 50%,维持时间超过 4 周;稳定(SD):影像学复查病灶缩小 25%~50%,无新病灶出现,持续超过 4 周;进展(PD):病灶未缩小,且有增大趋势,或出现新病灶。客观缓解(ORR)=CR+PR;疾病控制(DCR)=CR+PR+SD。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
研究组(n=46)	18(39.13)	11(23.91)	6(13.04)	11(23.91)	29(63.04)	35(76.09)
对照组(n=45)	11(24.44)	8(17.78)	6(13.33)	20(44.44)	19(42.22)	25(55.56)
χ^2 值					3.957	4.269
<i>P</i> 值					0.047	0.039

表 3 两组患者 T 淋巴细胞亚群水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of T lymphocyte subsets levels between the two groups($\bar{X} \pm s$)

组别	CD ₃ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组(n=46)	42.87 ± 5.12	52.03 ± 5.56*	39.69 ± 4.33	48.11 ± 5.23*	30.34 ± 4.23	27.98 ± 3.22*	1.31 ± 0.27	1.72 ± 0.24*
对照组(n=45)	41.72 ± 5.82	47.32 ± 5.43*	38.84 ± 4.56	45.22 ± 5.24*	31.54 ± 4.56	29.86 ± 3.40*	1.25 ± 0.31	1.51 ± 0.26*
<i>t</i> 值	1.001	4.087	0.912	2.633	1.302	2.709	0.985	4.005
<i>P</i> 值	0.319	0.000	0.364	0.010	0.196	0.008	0.327	0.000

注:与本组治疗前比较,**P* < 0.05。表 4 同。

Note: Compared with those before treatment, **P* < 0.05, as well as Tab. 4.

表 4 两组患者卵巢癌相关蛋白水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of ovarian cancer related protein levels between the two groups($\bar{X} \pm s$)

组别	存活素(ng/L)		ERCC1(pg/L)		波形蛋白(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组(n=46)	57.23 ± 7.98	22.37 ± 4.10*	129.11 ± 16.38	51.82 ± 8.10*	32.98 ± 5.86	18.23 ± 3.29*
对照组(n=45)	58.34 ± 7.89	26.17 ± 4.49*	132.12 ± 17.67	57.22 ± 8.92*	34.07 ± 5.91	21.54 ± 3.57*
<i>t</i> 值	0.667	4.218	0.843	3.025	0.883	4.536
<i>P</i> 值	0.506	0.000	0.401	0.003	0.379	0.000

表 5 两组患者随访指标比较

Tab. 5 Comparison of follow-up indexes between the two groups

组别	无进展生存期	1 年生存率	2 年生存率
	($\bar{X} \pm s$, 月)	[例(%)]	[例(%)]
研究组(n=46)	16.23 ± 5.98	34(73.91)	21(46.65)
对照组(n=45)	12.49 ± 5.46	24(53.33)	10(22.22)
<i>t</i> / χ^2 值	3.114	4.168	5.560
<i>P</i> 值	0.002	0.041	0.018

3 讨论

目前,卵巢癌的治疗手段主要有手术根治术、化疗和放疗等。多数患者确诊时已是中晚期,失去了手术切除的最佳治疗时机,化疗仍是主流治疗方案。以 TC 化

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%)]

组别	呕吐、腹泻	骨髓抑制	过敏反应	神经毒性	肌肉酸痛	合计
研究组(n=46)	3(6.52)	2(4.35)	2(4.35)	2(4.35)	2(4.35)	11(23.91)
对照组(n=45)	2(4.44)	2(4.44)	2(4.44)	1(2.22)	0(0)	7(15.56)
χ^2 值						1.001
<i>P</i> 值						0.317

疗方案为一线化疗方案。卡铂为金属铂的络合物,抗癌细胞的作用靶点为脱氧核糖核酸(DNA),作用于 DNA 链间及链内交链,形成顺铂-DNA 的复合物,干扰癌细胞 DNA 的复制,或与癌细胞核蛋白及胞浆蛋白结合,从而发挥抗癌作用^[10]。紫杉醇为新型抗微管剂,通过促进微管蛋白二聚体的组合,并阻止其解聚而达到稳定微管的作用,从而抑制了分裂间期和有丝分裂期的细胞分裂,抑制肿瘤细胞增殖^[11]。2 种药物通过不同作用机制,对卵巢癌肿瘤细胞的抑制发挥协同增效作用。卡铂、紫杉醇杀灭肿瘤细胞,同时还杀伤正常组织细胞,造成机体免疫损伤,使单用 TC 化疗方案疗效偏低,生存周期、生存率等改善效果欠佳。故在常规 TC 化疗方案治疗期间给予相应的辅助治疗药物是十分必要的。

重组人干扰素 γ 是具有抗病毒、抗肿瘤活性的广谱生物制剂,对多种肿瘤细胞和病毒均有杀灭、抑制作用。本研究结果显示,研究组患者的 ORR 和 DCR 均显著高于对照组,表明重组人干扰素 γ 的应用能提高卵巢癌肿瘤细胞的杀伤作用。重组人干扰素 γ 主要通过干扰素与靶细胞表面干扰素受体结合,诱导产生多种抗肿瘤蛋白,阻止肿瘤细胞蛋白质的合成,抑制细胞核酸的复制和转录,促进肿瘤细胞的凋亡,进而杀灭肿瘤细胞^[12]。治疗后,研究组患者的 T 淋巴细胞亚群(CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+)水平均显著高于对照组, CD_8^+ 细胞阳性率显著低于对照组,表明重组人干扰素 γ 能调节机体的 T 淋巴细胞亚群水平,增强机体免疫功能。重组人干扰素 γ 为强效免疫功能调节剂,可调节机体的 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞的活性,激活巨噬细胞、NK 细胞等,直接杀伤癌细胞,或间接抑制癌基因,促进和维护机体的免疫监视、免疫防护和免疫自稳功能,进而提升免疫功能^[13-14]。

存活素、ERCC1、波形蛋白均为卵巢癌相关蛋白,在卵巢癌患者中呈高表达。存活素是凋亡抑制基因,具有抑制细胞凋亡和促进细胞分裂的功能,可抑制肿瘤细胞的凋亡,加速肿瘤血管的生成,进而加速卵巢癌进展、分期、浸润、转移过程。ERCC1 是核苷酸碱基修复蛋白家族中的重要成员,主要作用于待修补的核苷酸碱基受损处,特别是对药物因素导致的 DNA 的损伤发挥重要作用,ERCC1 的持续高表达可以修复肿瘤细胞损伤的 DNA,降低机体自身免疫能力对癌细胞的清除作用,使卵巢癌患者的癌细胞免受巨噬细胞、T 淋巴细胞、自然杀伤性细胞及化疗药物抑制作用的影响,导致卵巢癌患者癌组织中的癌细胞不断增殖、分化和转移,使病情进展和恶化^[15]。波形蛋白是中间丝蛋白家族中的重要成员,主要参与形成细胞骨架,并与胞膜广泛联系,主要分布在机体的间叶组织及细胞,在肿瘤组织的上皮细胞中呈高表达,可增加内皮细胞的增生能力,使血管内皮细胞不断增殖、分裂,进而使肿瘤细胞不断增殖分化,加速肿瘤病灶的生长^[16]。本研究结果显示,研究组患者治疗后的存活素、ERCC1、波形蛋白水平均显著低于对照组,从分子学角度证实了重组人干扰素 γ 能提升卵巢癌的治疗效果。

研究组患者的 PFS、1 年和 2 年生存率均显著高于对照组,表明加用重组人干扰素 γ 的治疗能改善患者远期疗效,延长生存周期。研究组不良反应未显著增加,提示该联合治疗方案安全性良好。

综上所述,重组人干扰素 γ 联合 TC 化疗方案治疗卵巢癌疗效显著,可提升患者的免疫功能,降低卵巢癌相关蛋白水平,延长生存周期,且安全性良好。

参考文献

- [1] SU KM, YU MH, CHANG CM, et al. The recent progress and therapy in endometriosis - associated ovarian cancer[J]. Journal of the Chinese Medical Association, 2020, 83(3): 227 - 232.
- [2] SPRIGGS DR, LONGO DL. Progress in BRCA - mutated ovarian cancer[J]. New England Journal of Medicine, 2018, 379(26): 2567 - 2568.
- [3] 李益颖, 孙 阳. 细胞自噬与卵巢上皮性癌治疗关系的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(11): 797 - 800.
- [4] PADMAKUMAR S, PARAYATH N, LESLIE F, et al. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer using sustained - release implantable devices[J]. Expert Opinion on Drug Delivery, 2018, 39(12): 481 - 494.
- [5] 曾凡清, 吴南顺, 殷 娟, 等. 紫杉醇联合卡铂不同给药途径治疗卵巢癌的疗效观察[J]. 中国药业, 2015, 24(23): 171 - 172.
- [6] ORTIZ A, GUI J, ZAHEDI F, et al. An interferon - driven oxysterol - based defense against tumor - derived extracellular vesicles[J]. Cancer Cell, 2019, 35(1): 33 - 45.
- [7] 林俐莎, 周 笑, 蔡 菲, 等. 克林霉素注射液联合重组人干扰素 α_2b 阴道泡腾胶囊治疗宫颈乳头瘤病毒感染临床的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(15): 1571 - 1573.
- [8] 周 琦, 吴小华, 刘继红, 等. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(7): 739 - 749.
- [9] 丁 婕, 戴 旭, 孟宪运, 等. 实体瘤疗效评价标准的研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 22(9): 1150 - 1152.
- [10] GRAY HJ, KAY A, WU ES, et al. Long - term survival after intraperitoneal carboplatin chemotherapy for advanced ovarian cancer[J]. Gynecologic Oncology, 2018, 149(22): 206 - 211.
- [11] YAO S, LI L, SU XT, et al. Development and evaluation of novel tumor - targeting paclitaxel - loaded nano - carriers for ovarian cancer treatment: *in vitro* and *in vivo*[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2018, 37(1): 29 - 35.
- [12] 陈小芳, 郑 君. 重组人干扰素 α_1b 联合 TP 方案治疗卵巢癌的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(7): 1742 - 1745.
- [13] 林仿芳, 陈怀增, 谢 幸, 等. γ - 干扰素对卵巢癌细胞株血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38(3): 150 - 153.
- [14] ZOU Y, UDDIN MM, PADMANABHAN S, et al. The proto - oncogene Bcl3 induces immune checkpoint PD - L1 expression, mediating proliferation of ovarian cancer cells[J]. Journal of Biological Chemistry, 2018, 293(40): 15483 - 15493.
- [15] JU XY, YU HS, LIANG DH, et al. LDR reverses DDP resistance in ovarian cancer cells by affecting ERCC - 1, Bcl - 2, survivin and caspase - 3 expressions[J]. Biomedecine & Pharmacotherapie, 2018, 102(13): 549 - 554.
- [16] KOU J, YUAN Z. Expression and prognostic value of vimentin, TP53 and podoplanin in ovarian cancer[J]. Journal of Practical Oncology, 2018, 33(3): 255 - 262.

(收稿日期: 2020 - 09 - 16)