

# 替莫唑胺联合调强适形放疗对高级别脑胶质瘤术后患者血清指标与预后的影响

刘 晨, 姚俊朝, 张 祥, 王垒垒, 金治宾  
(沧州市中心医院神经外科, 河北 沧州 061000)

**摘要:** **目的** 探讨采用替莫唑胺联合调强适形放疗对高级别脑胶质瘤术后患者血管内皮生长因子 (VEGF)、表皮生长因子 (EGF)、肝细胞生长因子 (HGF) 水平的影响。**方法** 按照随机数字表法将 2020 年 1 月至 12 月沧州市中心医院收治的 110 例高级别脑胶质瘤患者分为两组, 各 55 例。对照组患者在术后 2~4 周确保手术切口愈合后接受调强适形放疗 (5 次/周, 治疗 6 周), 观察组患者在对照组的基础上联合替莫唑胺治疗, 放疗前 1~2 h 使用替莫唑胺胶囊口服治疗, 放疗周期结束 4 周后再使用替莫唑胺辅助化疗 (连续服用 5 d, 停药 23 d, 以 28 d 为 1 个治疗周期, 共治疗 6 个周期), 两组患者均于治疗结束后 3 个月回院复查。比较两组患者治疗后 3 个月临床疗效, 治疗前后血清 VEGF、EGF、HGF 水平, 免疫功能, 以及治疗期间的不良反应发生情况。**结果** 治疗后 3 个月, 观察组患者的客观缓解率与疾病控制率 (47.27%、72.73%) 均显著高于对照组 (29.09%、52.73%); 与治疗前比, 治疗后两组患者的血清 VEGF、EGF、HGF 水平均显著降低, 且观察组显著低于对照组; 治疗后两组患者外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 百分比、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值均显著低于治疗前, 但观察组显著高于对照组; 外周血 CD8<sup>+</sup> 百分比均显著高于治疗前, 但观察组显著低于对照组 (均  $P < 0.05$ ); 两组患者不良反应总发生率 (25.45%、36.36%) 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 高级别脑胶质瘤术后患者接受替莫唑胺联合调强适形放疗能够有效降低血清 VEGF、EGF、HGF 水平, 改善机体的免疫抑制状态, 且不增加不良反应的发生, 安全有效。

**关键词:** 脑胶质瘤; 调强适形放疗; 替莫唑胺; 免疫功能

**中图分类号:** R739.41

**文献标识码:** A

**文章编号:** 2096-3718.2022.15.0064.04

脑胶质瘤作为常见的一种颅内神经上皮恶性肿瘤, 其病理分级为 I~IV, 其中 III、IV 级为高级别脑胶质瘤, 与低级别相比, 高级别脑胶质瘤恶性程度高, 癌细胞增殖速度快。手术切除是高级别脑胶质瘤的主要治疗方式, 但术后患者极易在短期内复发, 因此术后辅助治疗尤为关键。调强适形放疗主要根据患者具体情况设定针对性治疗方案, 术后杀伤残留肿瘤细胞, 有效控制肿瘤细胞的增殖、转移, 延长患者生存期, 但不是所有肿瘤细胞对放射线都敏感, 因此单纯放疗预防术后复发的效果有限<sup>[1]</sup>。替莫唑胺通过对脱氧核糖核酸 (DNA) 碱基的强甲基化产生抗癌作用, 具有起效快、抗肿瘤活性广、生物利用度高等特点, 在恶性肿瘤的治疗中应用广泛, 可辅助放疗应用<sup>[2]</sup>。

本研究旨在探讨高级别脑胶质瘤术后患者采用替莫唑胺联合调强适形放疗对其血管内皮生长因子 (VEGF)、表皮生长因子 (EGF)、肝细胞生长因子 (HGF) 水平的影响, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 按照随机数字表法将 2020 年 1 月至 12 月沧州市中心医院收治的 110 例高级别脑胶质瘤患者分为两组, 各 55 例。对照组患者中男性 30 例, 女性 25 例; 年龄 40~62 岁, 平均 (47.46±3.02) 岁; 星形胶质细胞瘤 27 例, 间变性少突胶质细胞瘤 15 例, 混合性胶质瘤 13 例; 肿瘤最大直径 2~7 cm, 平均 (4.43±0.56) cm; 病理分级<sup>[3]</sup>: III 级 36 例, IV 级 19 例。观察组患者中男性

**作者简介:** 刘晨, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 脑肿瘤诊疗。

- [6] 孙兵, 车晓明. 视觉模拟评分法 (VAS)[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(6): 645.
- [7] 宋绍团. 椎旁阻滞对肝癌切除患者外周血循环肿瘤细胞和 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(4): 517-520.
- [8] 南忠庆, 张明晓, 刘建龙. 胸段椎旁阻滞联合静脉自控镇痛对腹腔镜肝癌切除术后镇痛和免疫功能的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(7): 685-689.
- [9] 朱海峰, 周懿之, 曾真. 右美托咪定联合超声引导下胸椎旁神经

- 阻滞对上腹部手术患者应激和认知功能障碍的影响 [J]. 中国医药导刊, 2020, 22(4): 237-242.
- [10] 王义龙, 张伟, 姚永远, 等. 超声引导下胸椎旁神经阻滞对开胸手术患者应激反应及术后镇痛的影响 [J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(5): 599-602.
- [11] 梁友君, 褚立君, 龙先铭. 超声引导下连续椎旁神经阻滞复合全麻对开胸手术患者炎症反应和血流动力学的影响 [J]. 中国医学装备, 2018, 15(7): 99-103.

32 例, 女性 23 例; 年龄 38~61 岁, 平均 (46.89±2.78) 岁; 星形胶质细胞瘤 29 例, 间变性少突胶质细胞瘤 14 例, 混合性胶质瘤 12 例; 肿瘤最大直径 2~6 cm, 平均 (4.38±0.30) cm; 病理分级: Ⅲ级 34 例, Ⅳ级 21 例。两组患者一般资料经比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 组间可比。纳入标准: 符合《中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南 (2015)》<sup>[4]</sup> 中的相关诊断标准者; 病理检查分级均为 Ⅲ~Ⅳ级者; 经检查生命体征平稳者等。排除标准: 有既往脑出血病史者; 有放化疗禁忌证者; 患严重心血管疾病者等。沧州市中心医院医学伦理委员会批准本研究, 且患者及其家属均签署知情同意书。

**1.2 治疗方法** 术后 2~4 周手术切口愈合后, 对照组患者接受调强适形放疗: 患者保持仰卧位, 使用热塑面罩将头部固定, 并进行磁共振成像系统 [ 西门子 ( 深圳 ) 磁共振有限公司, 型号: MAGNETOM Altea ] 扫描 ( 头顶至上颈部层距、层厚各 3 mm ), 勾画固定靶向治疗区域 ( 靶区、危险器官 ) 后制定具体的治疗计划, 肿瘤靶区 ( GTV ): 手术残余病灶及术后残腔; 临床靶区 ( CTV ): 在 GTV 边界外扩 2.0~2.5 cm 及周边水肿带; 计划靶区 ( PTV ): CTV 外扩 0.4 cm。通过剂量体积直方图对治疗计划进行优化评价, 勾画脑干、脊髓、垂体及晶体等正常危及器官, 95% 等剂量曲线覆盖 PTV, 经复位验证后实施放疗, 使用医用电子直线加速器 ( 苏州雷泰医疗科技有限公司, 型号: VenusX ) 进行 X 线分割照射, 第一阶段 CTV 外扩 2.0~2.5, 2 Gy/ 次, 5 次/ 周, 待达 50 Gy 后修改 CTV 至 GTV 外扩 1.0~1.5, 2 Gy/ 次, 5 次/ 周, 共治疗 6 周后结束治疗, 放疗的总量固定为 60 Gy。

在此基础上, 观察组患者联合替莫唑胺治疗, 放疗前 1~2 h 口服替莫唑胺胶囊 ( 江苏天士力帝益药业有限公司, 国药准字 H20060880, 规格: 100 mg/ 粒 ), 75 mg/(  $m^2 \cdot d$  ), 服用 6 周, 放疗周期结束 4 周后, 再使用替莫唑胺辅助化疗 6 个周期, 以 28 d 为 1 个治疗周期 ( 连续服用 5 d, 停药 23 d ), 第 1 周期的服用剂量为 150 mg/(  $m^2 \cdot d$  ); 从第 2 周期开始可根据患者的耐受程度调整为 200 mg/(  $m^2 \cdot d$  ), 若患者治疗过程中血小板计数  $<100 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞  $<1.5 \times 10^9/L$ , 则下 1 个周期减少 50 mg/ $m^2$  剂量, 但不得低于 100 mg/ $m^2$ 。两组患者均于治疗结束后 3 个月回院复查。

**1.3 观察指标** ①临床疗效: 根据入院放疗时的 MRI 报

告与治疗结束出院 3 个月后复查的 MRI 报告对比, 统计患者的临床疗效, 其中治疗后患者所有的病灶较治疗前均完全消失且连续 4 周以上未出现新的病灶判定为完全缓解; 治疗后患者病灶的两径之和较治疗前减小  $>50\%$  判定为部分缓解; 治疗后患者病灶两径之和较治疗前减小  $\leq 50\%$  或增大  $\leq 25\%$ , 且无新病灶出现为疾病稳定; 治疗后患者出现新的病灶或者病灶的长径增大  $>25\%$  判定为疾病进展<sup>[5]</sup>。临床客观缓解率 = 完全缓解率 + 部分缓解率; 疾病控制率 = 完全缓解率 + 部分缓解率 + 疾病稳定率。②血清 VEGF、EGF、HGF 水平: 采集两组患者治疗前后的空腹静脉血 3 mL, 制备血清 ( 通过离心机以 3 000 r/min 转速离心 15 min ), 采用酶联免疫吸附实验法检测血清 VEGF、EGF、HGF 水平。③免疫功能: 采血方法同②, 依据流式细胞仪检测外周血  $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$  百分比, 并计算  $CD4^+/CD8^+$  比值。④不良反应: 统计两组患者治疗期间不良反应 ( 恶心、呕吐、骨髓抑制、肝功能异常等 ) 发生情况。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据, 计数资料以 [ 例 (%) ] 表示, 采用  $\chi^2$  检验; 本研究计量资料数据经 S-W 法检验证实服从正态分布, 以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组内治疗前后比较采用配对  $t$  检验, 两组间比较采用独立  $t$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 治疗后 3 个月, 观察组患者的客观缓解率与疾病控制率 ( 47.27%、72.73% ) 均显著高于对照组 ( 29.09%、52.73% ), 差异均有统计学意义 ( 均  $P<0.05$  ), 见表 1。

**2.2 两组患者血清 VEGF、EGF、HGF 水平比较** 与治疗前比, 治疗后两组患者血清 VEGF、EGF、HGF 水平均显著降低, 且观察组显著低于对照组, 差异均有统计学意义 ( 均  $P<0.05$  ), 见表 2。

**2.3 两组患者免疫功能指标比较** 治疗后两组患者外周血  $CD3^+$ 、 $CD4^+$  百分比、 $CD4^+/CD8^+$  比值均显著低于治疗前, 但观察组显著高于对照组; 外周血  $CD8^+$  百分比均显著高于治疗前, 但观察组显著低于对照组, 差异均有统计学意义 ( 均  $P<0.05$  ), 见表 3。

**2.4 两组患者不良反应发生情况比较** 比较两组患者不良反应总发生率, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 4。

表 1 两组患者临床疗效比较 [ 例 (%) ]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	病情进展	客观缓解	疾病控制
对照组	55	5(9.09)	11(20.00)	13(23.64)	26(47.27)	16(29.09)	29(52.73)
观察组	55	7(12.73)	19(34.55)	14(25.45)	15(27.27)	26(47.27)	40(72.73)
$\chi^2$ 值						3.852	4.705
$P$ 值						$<0.05$	$<0.05$

表2 两组患者血清 VEGF、EGF、HGF 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	VEGF(ng/L)		EGF(ng/L)		HGF(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	55	280.13 ± 12.03	154.46 ± 10.63*	130.25 ± 20.12	82.23 ± 8.79*	1 546.26 ± 200.13	289.73 ± 22.15*
观察组	55	279.84 ± 12.11	102.46 ± 9.44*	128.79 ± 19.48	45.78 ± 7.71*	1 579.96 ± 192.57	175.46 ± 15.44*
<i>t</i> 值		0.126	27.126	0.387	23.120	0.900	31.387
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，\* $P < 0.05$ 。VEGF：血管内皮生长因子；EGF：表皮生长因子；HGF：肝细胞生长因子。

表3 两组患者免疫功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CD3 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> (%)		CD8 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	55	60.98 ± 5.41	52.41 ± 5.23*	38.74 ± 3.36	26.48 ± 2.02*	25.46 ± 3.64	30.69 ± 3.67*	1.55 ± 0.36	0.87 ± 0.08*
观察组	55	61.41 ± 5.57	56.46 ± 5.01*	38.81 ± 3.49	32.41 ± 3.10*	25.58 ± 3.55	27.88 ± 4.19*	1.59 ± 0.42	1.07 ± 0.02*
<i>t</i> 值		0.411	4.147	0.107	11.886	0.175	3.741	0.536	17.987
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，\* $P < 0.05$ 。

表4 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	恶心	呕吐	骨髓抑制	肝功能异常	总发生
对照组	55	5(9.09)	4(7.27)	3(5.45)	2(3.64)	14(25.45)
观察组	55	7(12.73)	6(10.91)	4(7.27)	3(5.45)	20(36.36)
$\chi^2$ 值						1.533
<i>P</i> 值						>0.05

### 3 讨论

浸润性生长是高级别脑胶质瘤最为突出的生物学表现，肿瘤细胞向周围组织浸润使得肿瘤病灶界限消失，且神经系统解剖结构复杂，导致手术往往难以全部切除肿瘤病灶，残留肿瘤病灶易导致术后复发。术后临床常用调强适形放疗作为辅助手段，其采用多野分散照射技术，亦可精确定位病灶，减少正常组织与危及器官的照射剂量，从而在消除残留病灶的同时，尽量避免周围正常组织受到辐射损伤，从而减少术后肿瘤的复发。然而高级别脑胶质瘤对放疗的敏感性欠佳，且因血脑屏障的存在易对放疗的效果产生影响，进而不足以控制肿瘤的复发，单独应用效果受限<sup>[6]</sup>。

研究显示，肿瘤组织可释放多种免疫抑制因子，使患者机体处于免疫抑制状态，放疗在杀伤消灭肿瘤细胞的同时也可对机体正常的免疫机制造成损伤，加重机体的免疫抑制<sup>[7]</sup>。替莫唑胺为烷化剂-咪唑四嗪类衍生物，可透过血脑屏障进入脑脊液，在病灶部位形成有效的血药浓度，不经肝脏代谢便能够促使肿瘤细胞 DNA 甲基化，阻止细胞增殖，促使其凋亡，发挥显著的抗肿瘤效果，从而控制局部肿瘤进展，改善患者的免疫功能，且不易出现较为严重的不良反应，应用于术后患者治疗中具有较高的安全性<sup>[8]</sup>。本研究中，治疗后，相较于对照组，观察组患者的客观缓解率与疾病控制率、外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 百分比，CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值均

显著升高，外周血 CD8<sup>+</sup> 百分比显著降低，而两组患者不良反应总发生率比较，差异无统计学意义，表明替莫唑胺联合调强适形放疗辅助高级别脑胶质瘤术后治疗，相较于单独采用调强适形放疗，能够显著改善机体的免疫抑制状态，且不增加不良反应的发生，安全性良好。

高级别脑胶质瘤具有浸润性、弥漫性的特点，VEGF 与受体结合后，可增强病灶内血管生长能力，进而驱动肿瘤细胞浸润性生长，加重恶性程度；HGF 过表达可提高细胞外基质的降解速度，提高脑胶质瘤细胞的增殖、侵袭能力，加重患者病情；EGF 与表皮生长因子受体 (EGFR) 结合后，可引起细胞膜或胞内酪氨酸残基特异蛋白激酶从失活转变为活性形式，从而激活下游多种细胞信号传导通路而促进脑胶质瘤细胞的生长<sup>[9]</sup>。替莫唑胺可攻击肿瘤细胞的 DNA，损害 DNA 烷化基，阻止鸟嘌呤上第 6 位氧原子寻找到行配对的碱基，阻碍 DNA 复制，从而阻止肿瘤细胞增殖，诱导肿瘤细胞凋亡或自噬，有效改善 VEGF、EGF、HGF 水平<sup>[10]</sup>。本研究中，治疗后观察组患者的血清 VEGF、EGF、HGF 水平均显著低于对照组，表明高级别脑胶质瘤患者术后应用替莫唑胺联合调强适形放疗能够降低血清 VEGF、EGF、HGF 水平，促进病情恢复。

综上，在调强适形放疗的基础上，联合替莫唑胺辅助化疗高级别脑胶质瘤术后患者，能够有效降低血清 VEGF、EGF、HGF 水平，改善机体的免疫抑制状态，且安全性高，疗效显著，临床应用前景广阔。

### 参考文献

- [1] 李奕彤, 郭文昌, 张勇乾, 等. 高级别脑胶质瘤患者术后应用调强适形放疗联合替莫唑胺化疗的临床效果、近期预后及对血清标志物的影响 [J]. 临床误诊误治, 2019, 32(12): 38-43.



# 胃镜下氩离子凝固术与黏膜切除术 治疗胃息肉的临床疗效比较

王文斌, 蒋丰娟\*

(扬州市江都人民医院消化内科, 江苏 扬州 225200)

**摘要:** **目的** 探讨胃镜下氩离子凝固术与黏膜切除术治疗对胃息肉患者胃蛋白酶原 I、胃蛋白酶原 II、胃泌素-17 水平的影响与安全性。**方法** 按照随机数字表法将 2018 年 1 月至 2021 年 12 月于扬州市江都人民医院进行诊治的 84 例胃息肉患者分为对照组(行胃镜下黏膜切除术治疗)和观察组(行胃镜下氩离子凝固术治疗), 各 42 例。对比两组患者治疗后 3 个月临床疗效, 手术指标与术后恢复指标, 术前及术后 7 d 血清学指标, 以及术后并发症发生情况。**结果** 相较于对照组, 观察组患者临床总有效率和 1 次切除率显著升高, 2 次及以上切除率显著下降, 手术时间、腹胀消失时间、住院时间显著缩短, 术中出血量显著减少; 术后 7 d 两组患者血清胃蛋白酶原 I、胃泌素-17 水平与术前比均显著上升, 且观察组与对照组比显著升高; 观察组患者并发症总发生率相较于对照组显著下降(均  $P < 0.05$ )。**结论** 胃息肉患者采用胃镜下氩离子凝固术治疗, 较黏膜切除术治疗疗效更好, 其可有效切除胃息肉, 且对患者的损伤较小, 可促进胃黏膜修复, 患者术后恢复更快, 并发症更少, 安全性更高。

**关键词:** 胃息肉; 胃镜下氩离子凝固术; 黏膜切除术; 胃蛋白酶原 I; 胃蛋白酶原 II; 胃泌素-17

**中图分类号:** R656.6+1

**文献标识码:** A

**文章编号:** 2096-3718.2022.15.0067.04

胃息肉属于临床常见的消化系统疾病, 近年来因国内居民饮食习惯、结构的改变, 胃部刺激增加, 胃黏膜很容易产生隆起性病变, 进而导致胃息肉的发生。胃息肉患者早期缺乏特异性症状, 随着病情进展可发生食欲下降、腹痛、消化道出血等, 且存在癌变风险, 故在明确诊断后应当积极进行治疗, 以改善患者预后。对胃息肉患者临床多予以内镜下辅助手术进行治疗, 常用术式包括电凝电切、内镜下黏膜切除、氩离子凝固术等, 手术原则在于彻底切

除胃部息肉, 常规黏膜切除术治疗通过高频电流分离、切割组织, 操作简单, 但术中容易发生漏切, 复发率与并发症的发生风险均较高<sup>[1-2]</sup>。而随着氩离子凝固术在临床中应用的不断增多, 其在彻底切除息肉上的优势越发受到了临床关注, 可通过非接触性电凝固、电离氩气产生高频能力, 促使组织凝固, 且不易发生坏死和穿孔<sup>[3-4]</sup>。基于此, 本研究旨在探讨胃镜下氩离子凝固术治疗胃息肉患者的临床效果, 现报道如下。

**作者简介:** 王文斌, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 消化内科。

**通信作者:** 蒋丰娟, 大学本科, 主任医师, 研究方向: 消化内科(胃肠)。E-mail: 3412598279@qq.com

- [2] 陈淑, 胡莉, 王宝红. IMRT 放疗与联合替莫唑胺或司莫司汀化疗对恶性脑胶质瘤术后患者疗效及预后的影响 [J]. 贵州医药, 2022, 46(1): 47-49.
- [3] 刘志成, 胡玉川, 颜林枫, 等. 拉伸指数与单指数模型 DWI 术前预测脑胶质瘤病理分级的对照 [J]. 放射学实践, 2016, 31(6): 478-481.
- [4] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南 (2015)[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(7): 485-509.
- [5] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准: RECIST[J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90, 111.
- [6] 钟良志, 陈露, 李光辉. 高级别脑胶质瘤术后低分割同期推量调强放疗的初步研究 [J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2018, 17(4): 309-313.
- [7] 高卫勤, 段升强, 范益民, 等. 不同级别脑胶质瘤患者围术期细胞免疫水平变化及其与术后颅内感染关系的研究 [J]. 肿瘤研究与临床, 2019, 31(7): 437-441.
- [8] 白洁, 张全华, 高凌宜, 等. 替莫唑胺联合贝伐单抗同步放疗治疗中老年恶性脑胶质瘤患者效果观察 [J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(1): 47-50.
- [9] 李秀英, 张勇, 冯旭东, 等. 调强放疗联合替莫唑胺对高级别脑胶质瘤术后患者免疫功能和生活质量的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(16): 3187-3191.
- [10] 王威, 汪文靖, 吴学群, 等. 贝伐珠单抗联合调强放疗治疗脑胶质瘤术后患者疗效及其对血清肿瘤标志物的影响 [J]. 疑难病杂志, 2019, 18(2): 132-135.
- [11] 黄陈铭, 宋施委, 黄瑞宏, 等. 替莫唑胺化疗联合放疗治疗高级别脑胶质瘤的疗效及其对血清标志物的作用 [J]. 癌症进展, 2021, 19(24): 2518-2521.