

· 全科医学论著 ·

## m-TOR、PTEN 等相关蛋白在子宫平滑肌瘤与平滑肌肉瘤中的表达及意义

黄亚男<sup>1</sup>, 赵振华<sup>1</sup>, 杨建峰<sup>1</sup>, 赵丽<sup>1</sup>, 王诚<sup>2</sup>, 胡红杰<sup>3</sup>

1. 绍兴市人民医院(浙江大学绍兴医院)放射科, 浙江 绍兴 312000;

2. 绍兴市人民医院(浙江大学绍兴医院)病理科; 3. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院放射科, 浙江 杭州 310016

**摘要:**目的 研究相关蛋白在子宫平滑肌瘤与子宫平滑肌肉瘤患者组织中的表达,并探讨其在肿瘤发生、治疗与预后监测中的潜在价值。方法 收集绍兴市人民医院2006年11月—2016年1月进行手术的14例子宫平滑肌肉瘤(平滑肌肉瘤组)与65例子宫肌瘤(子宫肌瘤组)患者标本。免疫组化方法测定标本的雌激素受体(ER $\alpha$ 、ER $\beta$ )、孕激素受体(PR、PR-b)、磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)、雷帕霉素靶蛋白(m-TOR)、低氧诱导因子1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、葡萄糖转运蛋白1(GLUT-1)、细胞增殖核抗原(Ki-67)的表达。采用成组t检验或Mann-Whitney检验比较2组肿瘤各蛋白指标表达的差异,对m-TOR的表达强度行 $\chi^2$ 检验。结果 平滑肌肉瘤患者组织HIF-1 $\alpha$ ( $P=0.011$ )、Ki-67( $P<0.001$ )、GLUT-1( $P=0.028$ )、m-TOR( $P=0.019$ )表达显著高于子宫肌瘤组;而子宫肌瘤组ER $\alpha$ ( $P<0.001$ )、PR( $P<0.001$ )、PTEN( $P=0.002$ )的表达显著高于平滑肌肉瘤组;平滑肌肉瘤组m-TOR中高度表达者显著多于子宫肌瘤组( $\chi^2=11.695, P=0.001$ );其余蛋白表达差异无统计学意义。结论 ER $\alpha$ 、GLUT-1在子宫平滑肌肉瘤中的表达差异为术前利用PET鉴别平滑肌肉瘤患者的可行性提供了理论依据,m-TOR、PTEN等蛋白在肉瘤与肌瘤中的表达差异对指导治疗及研究预后具有较大意义。

**关键词:**平滑肌肉瘤;子宫肌瘤;雷帕霉素靶蛋白;磷酸酶及张力蛋白同源基因

**中图分类号:** R737.33 R446 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2020)01-0015-04

**DOI:** 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001156

### The significance of m-TOR, PTEN and other related proteins expression in leiomyoma and leiomyosarcoma

HUANG Ya-nan\*, ZHAO Zhen-hua, YANG Jian-feng, ZHAO Li, WANG Cheng, HU Hong-jie

\* Department of Radiology, Shaoxing People's Hospital (Shaoxing Hospital, Zhejiang University School of Medicine), Shaoxing, Zhejiang 312000, China

**Abstract: Objective** To investigate the expression of related proteins in leiomyoma and leiomyosarcoma, and discuss the potential value in tumor genesis, treatment and prognosis monitoring in leiomyosarcoma. **Methods** Between 2006 and 2016, 14 leiomyosarcoma and 65 leiomyomas were collected, and all patients underwent operation and confirmed by pathology. ER $\alpha$  (Estrogen receptor  $\alpha$ ), ER $\beta$ , PR (progesterone receptor), PR-b, PTEN (Phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10), m-TOR (mammalian target of rapamycin), HIF-1 $\alpha$  (hypoxia induced factor 1 $\alpha$ ), GLUT-1 (glucose transport proteins-1) and Ki-67 (nuclear-associated antigen) were determined by immuno-histochemical staining in leiomyoma and uterine sarcoma tissue respectively. The difference between the groups about the expression of proteins were analyzed. Student's t test and Mann-Whitney test were performed in comparison between groups. The expression of m-TOR was tested by chi square. **Results** An increased immune-expression of HIF-1 $\alpha$  ( $P=0.011$ ), Ki-67 ( $P<0.001$ ), GLUT-1 ( $P=0.028$ ), m-TOR ( $P=0.019$ ) and decreased expression of ER $\alpha$  ( $P<0.001$ ), PR ( $P<0.001$ ), PTEN ( $P=0.002$ ) were observed in leiomyosarcoma as compared to leiomyoma. The expression of other proteins showed no significant difference. Chi square showed more leiomyosarcoma patients with higher expression of m-TOR ( $\chi^2=11.695, P=0.001$ ) while other protein expressions exhibited no significant differences. **Conclusion** The different expression of ER $\alpha$ , GLUT-1 in leiomyoma and leiomyosarcoma provides a theoretical basis for noninvasive identification of leiomyosarcoma, and m-TOR, PTEN and other related proteins in the two tumors may provide potential therapeutic target and maybe an effective prognostic biomarker.

**Key words:** Leiomyosarcoma; Leiomyoma; m-TOR; PTEN

子宫平滑肌肉瘤是一种罕见、侵袭性高、预后极差的恶性肿瘤,其生物学行为复杂,易发生转移,术后易

复发,治疗方式以手术为主,术后辅助放化疗,5年生生存率大约为8%~12%。大多数肉瘤患者早期诊断困难,术前难以与子宫肌瘤鉴别,且一般都是经术后病理学检查才得以确诊<sup>[1-2]</sup>。

PI3K信号通路在良恶性肌瘤发生、发展中具有重要作用。目前有研究表明,PI3K信号通路相关蛋白如雷帕霉素靶蛋白(m-TOR)、磷酸酶及张力蛋白同源基

**基金项目:**浙江省科技厅公益技术研究社会发展项目(2014C33151);  
浙江省自然科学基金项目(LY16H180006);浙江省医药卫生一般研究计划(2017KY663);绍兴市科技局公益项目(2018C30119)

**通信作者:**赵振华, E-mail: zhao2075@163.com

因(PTEN)等已证实与多种恶性肿瘤生长相关<sup>[3]</sup>。关于PI3K信号通路相关蛋白表达在子宫肌瘤病理生理中的作用已有文献报道<sup>[4]</sup>,但该通路相关蛋白在子宫肌瘤与子宫肉瘤中表达差异的研究尚未见报道。本文探讨PI3K信号通路相关蛋白m-TOR、PTEN等在子宫肌瘤与子宫肉瘤2组肿瘤中表达的差异,旨在进一步明确其在子宫平滑肌瘤与子宫平滑肌肉瘤发生、发展中的作用及指导治疗与预后评价中的意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性收集本院2006年11月—2016年1月行手术的14例子宫平滑肌肉瘤[平滑肌肉瘤组,年龄34~70岁,平均(50.3±11.7)岁]与65例子宫肌瘤剔除术的子宫肌瘤[子宫肌瘤组,年龄34~83岁,平均(47.2±9.5)岁]患者的新鲜标本或蜡块贮存标本。每例标本均由2位病理医生重新复查。根据2009 FIGO临床分期对子宫平滑肌肉瘤进行分期,14例患者均为I期。2组患者术前临床资料如年龄( $P=0.278$ )、BMI(平滑肌肉瘤组VS子宫肌瘤组:22.3±3.1 vs. 23.5±2.6;  $P=0.618$ )、流产史(平滑肌肉瘤组有流产史患者10例,平滑肌瘤组有流产史患者39例;  $P=0.549$ )比较差异无统计学意义。本组研究纳入患者仅1例子宫肌瘤患者有早产史。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均签署手术知情同意书。

### 1.2 免疫组化染色

#### 1.2.1 主要试剂

采用标准的avidin-biotin-peroxidase技术进行免疫组化处理,石蜡切片厚度2.5 μm,显示特异性受体的免疫染色密度和分布。实验步骤按免疫组化试剂盒MaxVision™说明书进行,主要试剂如下:一抗雌激素受体ER-α(产品编号:ab17087;生产公司:Abcam)、雌激素受体ER-β(产品编号:ab3576;生产公司:Abcam)、孕激素受体PR(产品编号:PGR-312;生产公司:CST)、孕激素受体PR-b(产品编号:3157S;生产公司:CST)、HIF-1α(低氧诱导因子1α,产品编号:sc-13515;生产公司:Abcam)、GLUT-1(葡萄糖转运蛋白1,产品编号:ab15309;生产公司:Abcam)、PTEN(产品编号:M3627;生产公司:SantaCruze)、m-TOR(产品编号:2983S;生产公司:CST)、Ki-67(细胞增殖核抗原,产品编号:M7240;生产公司:DAKO)。

#### 1.2.2 染色步骤

2.5 μm石蜡切片采用标准的avidin-biotin-peroxidase技术进行免疫组化处理,显示特异性受体免疫染色密度和分布。①切片常规脱蜡脱水:切片浸入二甲苯5 min×3次脱蜡,依次浸入无水酒精、95%酒精、90%酒精、70%酒精各4 min, PBS液冲洗5 min×3次。②酸抗原修复:将切片浸入0.01 M枸橼酸盐缓冲液(pH 6.0),高压锅加热至121℃,持续90 s。冷却后, PBS洗涤5 min×3次。碱修复:将切

片浸入0.02 EDTA溶液中(pH 9.0),加热至沸腾,70℃持续15 min。冷却后, PBS洗涤5 min×3次。③内源性过氧化物酶灭活:3%过氧化氢,温室下孵育5 min, PBS洗涤5 min×3次。④非特异性抗原封闭:滴加血清封闭液(DAKO公司protein block),温室下孵育10 min, PBS洗涤5 min×3次。⑤滴加一抗,具体条件参照说明书。⑥滴加二抗,温室下孵育10 min, PBS洗涤5 min×3次。⑦DBA显色,使用DAB显色试剂盒,镜下控制反应时间, PBS终止染色。⑧苏木紫轻度复染。⑨透明,中性树脂封片。

#### 1.2.3 对照标本

阳性对照(括号中为阳性对照选用标本):ERα(乳腺癌)、ERβ(睾丸)、PR(乳腺癌)、PR-b(乳腺癌)、PTEN(甲状腺乳头状癌)、m-TOR(乳腺癌)、HIF-1α(肝癌)、Ki-67(乳腺癌)、GLUT-1(乳腺癌);阴性对照采用0.01 MPBS液代替一抗。

#### 1.3 免疫组化结果判断

免疫组化观察指标:ERα、ERβ、PR、PR-b、PTEN、m-TOR、HIF-1α、GLUT-1、Ki-67免疫组化分数。免疫组化分数(immunoreactive score, IRS)计算公式:IRS=SI×PP。染色细胞的百分数(PP):0分,不显色;1分,染色细胞<10%;2分,染色细胞11%~50%;3分,染色细胞51%~80%;4分,染色细胞>81%。染色强度(SI)分级:0分,不显色;1分,浅黄色;2分,棕黄色;3分,深棕色。IRS:0分为缺失表达,0分<IRS≤4分为低表达,4分<IRS≤8分为中表达,8分<IRS≤12分为高表达。Ki-67采用标记指数(labeling index, LI):每1 000个细胞中阳性染色的细胞数。在不了解患者资料的情况下,由2名高年资病理医生随机测定5个视野下的免疫分数(或计数)并计算其均值。

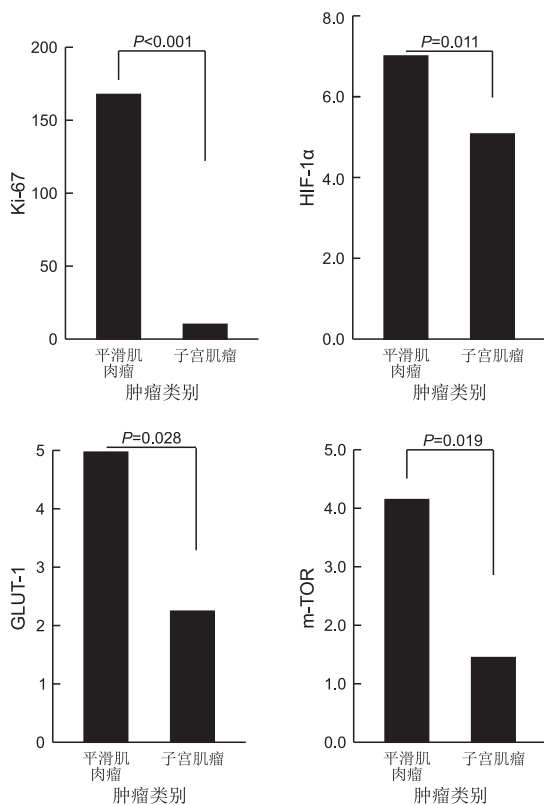
#### 1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析,各蛋白表达分数以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对服从正态分布且满足方差齐性的计量资料用成组t检验分析,不满足上述条件的用Mann-Whitney U检验分析,对蛋白表达强度及流产史采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

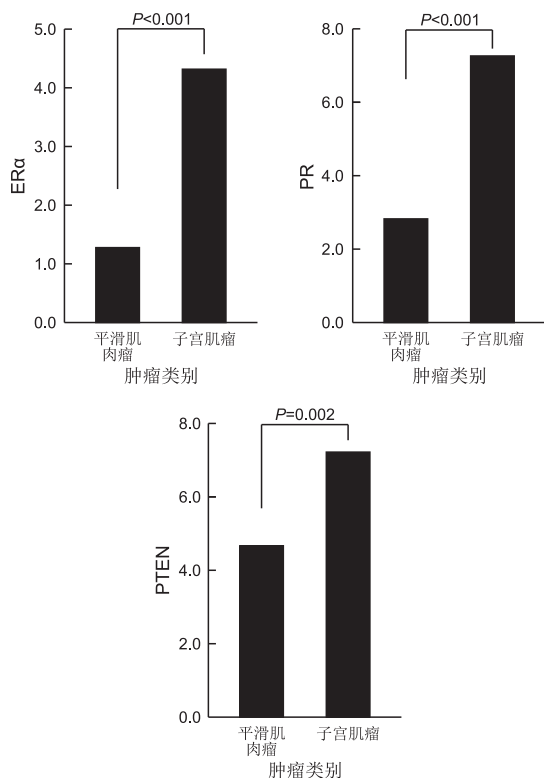
### 2.1 各蛋白的表达差异

平滑肌肉瘤组Ki-67(160.4±141.9 vs. 10.1±14.3,  $P<0.001$ )、HIF-1α(7.0±3.2 vs. 5.1±2.5,  $P=0.011$ )、GLUT-1(5.0±4.0 vs. 2.3±2.5,  $P=0.028$ )、m-TOR(4.1±3.7 vs. 1.5±1.8,  $P=0.019$ )免疫组化分数高于肌瘤组,ERα(4.3±3.0 vs. 1.3±1.5,  $P<0.001$ )、PR(7.3±3.2 vs. 2.8±2.7,  $P<0.001$ )、PTEN(7.2±2.9 vs. 4.6±2.7,  $P=0.002$ )免疫组化分数低于肌瘤组,见图1~2。2组ERβ( $P=0.760$ )、PR-b( $P=0.077$ )免疫组化分数差异无统计学意义。



注:Ki-67 采用标记指数,纵坐标代表每1 000个细胞中阳性染色的细胞数。其余3种蛋白纵坐标为蛋白表达的免疫组化分数。

图1 Ki-67、HIF-1α、GLUT-1、m-TOR在平滑肌肉瘤与肌瘤组织中的表达



注:纵坐标为蛋白表达的免疫组化分数。

图2 ERα、PR、PTEN在肌瘤与平滑肌肉瘤组织中的表达

2.2 2组肿瘤中m-TOR表达强度比较 根据中高度表达与低表达或缺失统计,m-TOR中高度表达者在平滑肌肉瘤组显著多于子宫肌瘤组( $\chi^2 = 11.695, P =$

0.001),见表1。

表1 m-TOR在子宫肌瘤与子宫平滑肌肉瘤中的表达强度比较[例(%)]

组别	例数	中高度表达	低表达或缺失
平滑肌肉瘤组	14	8(57.1)	6(42.9)
子宫肌瘤组	65	8(12.3)	57(87.7)

注:2组m-TOR表达强度比较, $\chi^2 = 11.695, P = 0.001$ 。

### 3 讨论

子宫肌瘤是激素依赖性肿瘤已被大多学者接受,由于具有不同的转录激活区且分布于不同的组织,雌孕激素受体又被分为ERα、ERβ;PR、PR-b。PI3K信号通路整合了氨基酸、能量、激素、生长因子所激发的信号通路,参与基因转录、蛋白质翻译、核糖体生物合成和细胞凋亡等多项细胞功能,其负反馈主要由位于第10号染色体上的PTEN调节,PTEN是一种具双重特异性磷酸酶活性的抑癌基因,不仅可以抑制PI3K磷酸化,拮抗PI3K通路,从而阻断AKT(一种丝氨酸/苏氨酸激酶,是PI3K信号通路主要下游效应分子之一)活化,抑制肿瘤血管生成、浸润和转移,还能使粘着斑激酶去磷酸化发挥抑制肿瘤细胞粘附、侵袭和转移的作用。m-TOR是AKT下游一个重要作用靶点,能够被AKT磷酸化而激活,在细胞增殖、生长、代谢及血管形成中发挥极其重要的作用。

在恶性肿瘤中,低氧可通过蛋白酶体依赖性途径诱导ERα下调,而ERα表达的减少与GLUT-1的过度表达有关,GLUT-1的过度表达又可促进肿瘤细胞的增殖和Ki-67的表达。Ki-67是肿瘤细胞增殖的重要评价指标,在肿瘤的复发和恶变过程中起重要作用,在本组研究中子宫平滑肌肉瘤患者的Ki-67表达显著高于子宫肌瘤患者,虽然平滑肌肉瘤预后极差,但是Ki-67的表达能否作为预测平滑肌肉瘤预后指标仍存在争议<sup>[5]</sup>。另外,低氧又可激活HIF-1α,GLUT-1作为HIF-1α的下游靶基因,也是分布最广泛、对体内微环境变化做出反应最灵敏的转运体,因此ERα在平滑肌肉瘤中表达低,HIF-1α、GLUT-1表达水平在需氧量高的平滑肌肉瘤患者中高于子宫肌瘤患者。

据报道,ERα是子宫组织中的主要受体,而<sup>18</sup>F-FES(16α-<sup>18</sup>F-17β-雌二醇)PET可以无创性测量子宫肿瘤的ER表达<sup>[6]</sup>,且<sup>18</sup>F-FES和ERα的绝对结合亲和力是ERβ的6.3倍,所以<sup>18</sup>F-FES摄取主要反映ERα的表达,从而能更好的区分ERα表达有区别的肿瘤<sup>[7]</sup>。此外,<sup>18</sup>F-FDG(氟代脱氧葡萄糖)被广泛用于评价肿瘤局部的葡萄糖代谢情况,研究发现在大多数恶性肿瘤中<sup>18</sup>F-FDG的摄取与GLUT-1的表达之间有很高的相关性<sup>[8-9]</sup>。有研究提到分子影像学方法<sup>18</sup>F-FDG/<sup>18</sup>F-FES SUV(标准化摄取值)比值可以有效鉴别子宫平滑肌瘤与子宫肉瘤患者,明显提高了子宫肉瘤

诊断的敏感性与特异性,而其机制正是利用了子宫肉瘤与子宫肌瘤间 ER $\alpha$  与 GLUT-1 表达的差异<sup>[10]</sup>。本组研究中 ER $\beta$ 、PR-b 在 2 组肿瘤中未表现出显著性差异,从本研究结果看,2 组肿瘤相关 ER 的主要区别在于亚型 ER $\alpha$  的表达,可能是 ER $\alpha$  相关信号通路在子宫肌瘤发病过程发挥了重要作用,因此肌瘤中的 ER $\alpha$  显著高表达<sup>[11-12]</sup>。PR-b 是乳腺发育和扩张所必需的主要孕激素异构体,其生理作用的靶器官不是子宫,这可能是 PR-b 在 2 组子宫肌层肿瘤中未表现出统计学差异的原因<sup>[13]</sup>。

PTEN 在恶性肿瘤中常突变或异常表达,研究显示乳腺癌、胃癌的发生均与 PTEN 表达失调有关<sup>[14-15]</sup>,同时在结直肠癌中有报道,PTEN 阳性表达的患者预后优于阴性表达患者<sup>[16]</sup>。在本组平滑肌肉瘤患者组织中,抑制 PI3K 磷酸化的 PTEN 表达较低,该信号通路促进肿瘤血管生成与浸润作用,因此子宫平滑肌肉瘤患者恶性程度更高。

有研究报道,雷帕霉素抑制剂可以干预 PI3K/mTOR 信号途径,增强骨肉瘤细胞对阿霉素的敏感性,两药联合具有协同作用<sup>[17]</sup>,也有研究称其可有效抑制胃癌细胞的生长<sup>[18]</sup>。目前, FDA 已经批准第一代 mTOR 抑制剂替西罗莫司、依维莫司作为抗肿瘤药物应用于临床。对于正在进行内分泌治疗的激素受体阳性、HER2 阴性的转移性乳腺癌患者,同时使用 mTOR 抑制剂依维莫司可显著改善患者无进展生存率<sup>[19]</sup>。在一项药物 II 期临床实验中,口服 m-TOR 抑制剂 Ridaforolimus 在晚期子宫内膜癌中虽伴有药毒性但疗效显著<sup>[20]</sup>。本组研究纳入的患者中, m-TOR 在平滑肌肉瘤患者多呈中强度表达,且在 2 组肿瘤中表达存在显著差异,为 m-TOR 抑制剂作为潜在的化疗药物,可能用于 m-TOR 阳性表达的子宫肉瘤患者做铺垫。

本研究的局限性在于样本量偏小,且子宫平滑肌肉瘤患者更少,其生物学行为复杂,需要更大样本来进一步证实。

总之, ER $\alpha$ 、GLUT-1 在子宫平滑肌肉瘤中的表达在理论上支持了<sup>18</sup>F-FES、<sup>18</sup>F-FDG 无创检测 2 种蛋白并进行术前鉴别平滑肌肉瘤患者的可行性。且 PI3K 信号通路相关蛋白 m-TOR、PTEN 在子宫平滑肌肉瘤与子宫肌瘤中的表达差异,对治疗方式的选择与进一步研究其预后监测具有较大意义。

利益冲突 无

参考文献

[1] CUPPENS T, ANNIBALI D, COOSEMANS A, et al. Potential targets analysis reveals dual PI3K/mTOR pathway inhibition as a promising therapeutic strategy for uterine leiomyosarcomas-an ENITEC group initiative[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(5): 1274-1285.

[2] 刘尧,饶坤颖,牟晓玲. 绝经前子宫肉瘤患者保留功能治疗的安全性分析[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(14): 2198-2201.

[3] 耿军辉,王亚丽,付建珠,等. PI3K/Akt 信号通路和肿瘤血管新生的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(9): 1462-1466.

[4] MAKKER A, GOEL M M, MAHDI A A, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling & its regulator tumour suppressor genes PTEN & LKB1 in human uterine leiomyomas[J]. Indian J Med Res, 2016, 143(Suppl 1): S112-S119.

[5] GARCIA C, KUBAT J, FULTON R, et al. Clinical outcomes and prognostic markers in uterine leiomyosarcoma: a population-based cohort [J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25(4): 622-628.

[6] HOŁODY Ł, KUNIKOWSKA J, BRAZIEWICZ J. Simultaneous breast cancer and DLBCL lymphoma-role of PET/CT examination with 18F-FDG and 18F-FES[J]. Nucl Med Rev Cent East Eur, 2018, 21(2): 113-114.

[7] 何思敏,曹天野,章英剑. 分子影像探针 18F-FES 的研究进展[J]. 肿瘤影像学, 2014, 23(3): 178-183.

[8] KAIDA H, AZUMA K, TOH U, et al. Correlations between dual-phase 18F-FDG uptake and clinicopathologic and biological markers of breast cancer[J]. Hell J Nucl Med, 2018, 21(1): 35-42.

[9] ABDOU A G, ELDIEN M M, ELSAKKA D. GLUT-1 expression in cutaneous basal and squamous cell carcinomas[J]. Int J Surg Pathol, 2015, 23(6): 447-453.

[10] LIAO G J, CLARK A S, SCHUBERT E K, et al. 18F-Fluoroestradiol PET: current status and potential future clinical applications [J]. J Nucl Med, 2016, 57(8): 1269-1275.

[11] SHEN Y, LU Q, ZHANG P, et al. The effect of TGF- $\beta$  signaling on regulating proliferation of uterine leiomyoma cell via ER $\alpha$  signaling activated by bisphenol A, octylphenol and nonylphenol in vitro [J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(Supplement): S276-S281.

[12] YAN Y, YU L, CASTRO L, et al. ER $\alpha$ 36, a variant of estrogen receptor  $\alpha$ , is predominantly localized in mitochondria of human uterine smooth muscle and leiomyoma cells [J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0186078.

[13] DIEP C H, DANIEL A R, MAURO L J, et al. Progesterone action in breast, uterine, and ovarian cancers [J]. J Mol Endocrinol, 2015, 54(2): R31-53.

[14] SINGH S S, YAP W N, ARFUSO F, et al. Targeting the PI3K/Akt signaling pathway in gastric carcinoma: a reality for personalized medicine? [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(43): 12261-12273.

[15] KECHAGIOGLOU P, PAPI R M, PROVATOPOULOU X, et al. Tumor suppressor PTEN in breast cancer: heterozygosity, mutations and protein expression [J]. Anticancer Res, 2014, 34(3): 1387-1400.

[16] 张国欣,钱忠义,杨丽娟,等. 结直肠腺癌中 PTEN 和 NDRG1 的表达及其与预后的关系 [J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(4): 240-244.

[17] 崔明星,詹新立,刘冲,等. 雷帕霉素联合阿霉素对人骨肉瘤 MG-63 细胞增殖的影响及其机制 [J]. 山东医药, 2017, 57(16): 8-11.

[18] 刘洋,危少华,高德康,等. 胃癌细胞对雷帕霉素靶蛋白抑制剂抵抗的研究 [J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(5): 1016-1017.

[19] BALLINGER T J, MEIER J B, JANSEN V M. Current landscape of targeted therapies for hormone-receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer [J]. Front Oncol, 2018(8): 308.

[20] OZA A M, PIGNATA S, POVEDA A, et al. Randomized phase II trial of ridaforolimus in advanced endometrial carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(31): 3576-3582.

( 本文编辑:代莹莹)

收稿日期:2018-06-07