

子宫内膜癌保留生育功能治疗的现状与存在的问题^{*}

孙馥菁 综述 段 华^{**} 审校

(首都医科大学附属北京妇产医院妇科微创中心, 北京 100006)

中图分类号: R737.33

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2015)01-0073-04

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2015.01.021

子宫内膜癌是女性最常见的妇科三大恶性肿瘤之一, 发病率在发达国家高居妇科恶性肿瘤的首位^[1], 在发展中国家仅次于宫颈癌^[2]。尽管绝经后妇女仍然是子宫内膜癌的高发人群, 但是 3% ~ 14% 的内膜癌发生于 40 岁以下的育龄期女性, 且比例逐年升高^[3]。育龄期子宫内膜癌患者在治愈癌症的同时有十分强烈的保留器官/生育功能的愿望。经过半个多世纪的临床摸索与实践, 伴随着不断的争议与突破, 早期子宫内膜癌保留生育功能治疗发展迅速。保守性治疗尽管可行, 但仍存在许多问题与争议, 制约子宫内膜癌保留生育功能治疗的临床规范化应用。本文对近年来国内外子宫内膜癌保留生育功能治疗的现状及存在的问题综述如下。

1 保留生育功能治疗的可行性

目前, 早期子宫内膜癌的经典治疗是开腹或腹腔镜分期手术, 治疗效果良好, 患者术后 5 年生存率超过 93%^[4-6]。然而, 分期手术是以牺牲患者子宫为代价, 对于部分患者, 尤其是育龄期女性而言, 这种治疗方案难以接受。一方面, 现代女性生育年龄逐渐推后, 子宫内膜癌的发病呈现出年轻化趋势; 另一方面, 好发于育龄期的 I 型子宫内膜癌患者往往同时合并多囊卵巢综合征、肥胖症、卵巢功能异常等可影响生育的疾病, 调查显示高达 70% 的育龄期子宫内膜癌患者确诊时仍未生育^[7]。因此, 育龄期子宫内膜癌患者保留器官与生育功能的愿望十分强烈。从病理学角度讲, 育龄期子宫内膜癌主要以局限、高分化、雌/孕激素受体均阳性的 I 型子宫内膜样腺癌为主, 极少发生子宫肌层浸润或淋巴结转移, 往往预后良好, 也为患者进行保留生育功能治疗创造条件。自 1961 年高效孕激素首次成功应用于子宫内膜癌保留生育功能治疗以来, 越来越多的保守治疗方案应用于临床, 为育龄期子宫内膜癌患者带来生育的希望。

2 保留生育功能治疗的适应证

总体来讲, 适合保留生育功能治疗的子宫内膜癌包括: ①年轻 (≤ 40 岁)、渴望保留子宫或生育功能; ②组织学证实为 FIGO I A 期、高分化 (G1)、雌/孕激素受体均阳性的子宫内膜样腺癌; ③超声和 MRI 检查除外子宫肌层浸润、淋巴结及远处转移, 腹腔镜探查除外卵巢肿瘤; ④血清标记物 CA125 水平正常 (< 35 IU/ml); ⑤排除心肺功能异常、急性肝肾功能损伤、凝血功能障碍等系统疾病及合并遗传性非息肉性结直肠癌 (hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC) 家族史、既往其他肿瘤发生史或合并其他部位肿瘤; ⑥可保证随访^[8-11]。

3 保留生育功能的方法

目前, 子宫内膜癌保留生育功能的治疗包括高效孕激素、释放孕激素的宫内节育器、宫腔镜局部病灶切除、促性腺激素释放激素类似物 (gonadotropin-releasing hormone analog, GnRHa) 或联合治疗, 上述方法主要以个体化治疗为主, 尚无统一标准。

3.1 孕激素类药物

3.1.1 高效孕激素

高效孕激素是最早用于子宫内膜癌保留生育功能治疗的药物, 适合雌、孕激素受体均为阳性的子宫内膜样腺癌患者^[12]。大剂量孕激素可通过拮抗雌激素作用, 抑制雌激素依赖型肿瘤的生长, 促进肿瘤细胞凋亡, 从而达到治疗目的^[13]。目前, 应用于早期子宫内膜癌保守治疗的孕激素类药物以醋酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone acetate, MPA) 和醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate, MA) 最为常见。MPA 治疗剂量为 $250 \sim 600 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 治疗周期 3 ~ 31 个月^[8, 14, 15]; MA 治疗剂量为 $160 \sim 320 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 治疗周期 3 ~ 31 个月^[8, 14, 16, 17], 具体治疗方案应个体化, 根据定期诊刮评估内膜状态以及患者对孕激素的耐

^{*} 基金项目: 卫生行业科研专项资助 (项目编号: 201002013)

^{**} 通讯作者, E-mail: duanhua888@163.com

受情况而异。此外,亦有乙酸孕酮、安宫黄体酮、醋酸羟孕酮、炔诺酮等应用的报道,但相对应用较少,效果亦不理想^[9]。

高效孕激素治疗早期子宫内膜癌后完全缓解率(即子宫内膜活检内膜完全恢复正常)达 89% (24/27)^[16],多数病例在用药 3~6 个月后病变部位内膜实现完全逆转,对于合并无排卵性疾病或肥胖症的患者,通过适当延长治疗周期,最终亦可达到满意的治疗效果^[14,16];有生育要求者经积极试孕或借助辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART),妊娠成功率达 51.8%~83%,正常分娩率可达 80% 以上,且到目前为止,尚无先天性畸形儿出生的报道^[14,16,18]。然而,孕激素治疗后复发率较高,可达 25%~67%^[7,15,16,18],并且部分长期用药的患者因血栓栓塞、血糖升高、肥胖及水肿等不可耐受的副作用最终中断治疗。

3.1.2 释放孕激素的宫内节育器

释放孕激素的宫内节育器包括黄体酮节育器及近年来应用较多的左炔诺孕酮宫内缓释系统(levonorgestrel-releasing intrauterine system, LNG-IUS, 商品名:曼月乐),多用于早期子宫内膜癌高效孕激素的联合治疗^[19~21],可以长期、定量向子宫内膜局部直接释放高浓度的孕激素,从而促进内膜萎缩及肿瘤病灶的消退。释放孕激素的宫内节育器的应用缩短高效孕激素的应用剂量及周期,在保证孕激素有效治疗浓度的同时,减少全身副反应的发生。对于合并无排卵性疾病或肥胖症的患者,可在保守治疗成功后继续发挥雌激素拮抗作用,以防肿瘤复发;对于保留生育愿望强烈,有手术禁忌证,同时无法耐受高效孕激素治疗的患者,释放孕激素的宫内节育器亦可作为一种替代治疗手段。

目前,临床尝试将宫腔内放置 LNG-IUS 与口服 MPA(500 mg·d⁻¹) 同步应用,当病灶消失后,停用高效孕激素,根据患者近期有无生育要求,决定 LNG-IUS 的使用时限^[19~21]。约 80% 的患者在平均联合治疗 6 个月后,内膜可完全恢复正常,25% 患者经 ART 成功妊娠^[20]。近年来,亦有 LNG-IUS 联合 GnRHa 治疗早期子宫内膜癌的报道,治疗 6 个月后完全缓解率达 57.1%^[10]。但是单独 LNG-IUS 应用于子宫内膜癌保守治疗的报道较少^[22,23],疗效有争议,高达 75% 的患者因肿瘤持续存在而最终行分期手术^[23],这可能是因为 LNG-IUS 作用面积局限,对于部分宫腔宽大的患者,不能达到全面的药物抑制作用,从而导致部分肿瘤病灶“逃逸”。

3.2 宫腔镜局部病灶切除术

宫腔镜局部病灶切除术是将保留器官与生育功能应用于子宫恶性肿瘤的一种新型手术方式,最大的优势是能够全面评估病变形态、范围、位置、宫腔形态以及宫颈管状态,局部病灶可在宫腔镜直视下有选择性切除,一方面减轻肿瘤负荷,提高术后高效

孕激素或释放孕激素的宫内节育器的治疗效果,缩短药物治疗周期,减少孕激素全身副反应的发生,另一方面,可对切除的病变组织进行组织病理分期,排除超适应证患者,避免延误治疗。

目前,单纯宫腔镜局部病灶切除术应用较少,多需要联合高效孕激素或 LNG-IUS 进行综合治疗,即在宫腔镜直视下切除可疑病灶组织、周围内膜及部分下方的肌层,病理证实肿瘤局限,无肌层浸润、切缘阴性后,术后第 5~7 天开始口服 MA 160 mg·d⁻¹,共 6 个月,或术后宫腔内放置 LNG-IUS 12 个月^[11,24,25]。Laurelli 等^[11]报道 14 例早期子宫内膜癌行宫腔镜病灶切除联合孕激素治疗,完全缓解率 100%,术后随访 13~79 个月,仅 1 例(7%)复发,1 例虽然术后 6 个月内膜仍为持续性增生状态,但在延长孕激素治疗至 9 个月后,内膜完全恢复正常,术后 33% 患者自然妊娠。Mazzon 等^[25]认为宫腔镜手术联合孕激素治疗早期内膜癌疗效可靠,治疗后 3 个月,6 例内膜活检均显示正常,术后随访 21~82 个月,无复发,所有患者均尝试妊娠,其中 4 例成功妊娠并顺利分娩,且均未借助 ART。李春梅等^[24]报道 8 例行宫腔镜联合孕激素保守治疗早期子宫内膜癌,术后 1 例复发,最终行分期手术,其余患者均在术后 6 个月内膜完全恢复正常。由此可见,尽管目前研究报道有限,但早期子宫内膜癌宫腔镜局部病灶切除联合孕激素治疗具有良好的临床应用前景。

3.3 其他方法

除上述方法外,亦有芳香化酶抑制剂、选择性雌激素受体拮抗剂、妊娠疗法、来曲唑、小剂量阿司匹林等辅助应用的报道^[9,26],但具体的作用和疗效有待证实。

总体而言,早期子宫内膜癌保留生育功能治疗的预后较好。Gallos 等^[9]对 34 篇包括各种早期内膜癌和子宫内膜非典型增生保守治疗方法的文献进行荟萃分析显示,子宫内膜癌保守治疗完全缓解率达 76.20%,成功分娩率 28.00%,虽然伴随较高的复发率(约 40.60%),但子宫内膜癌保留生育功能的治疗仍为育龄期患者带来了生育希望。

4 保留生育功能治疗存在的问题

尽管,近年来对早期子宫内膜癌保留生育功能治疗的初步尝试取得了较为满意的结果,满足了部分年轻患者的生育愿望,但不可否认,目前子宫内膜癌保留生育功能治疗仍存在诸多的问题和争议。

4.1 治疗方案的规范化

目前,早期子宫内膜癌保留生育功能治疗仍处于探索阶段,缺乏大样本随机对照研究,治疗后随访有限,远期疗效不得而知,尚无统一的治疗规范和指南。各种治疗方法的安全性及疗效均缺乏大样本临床随机对照研究的验证和支持。不同文献所采用的治疗手段、药物类型、剂量及应用持续时间不同,具

体用法往往取决于医生的经验及患者的个体反应,这不仅导致预后结果的差异,而且影响文献间的有效合并与比较。此外,有证据支持孕激素间歇疗法比持续应用可取的更好的治疗效果^[3]。高效孕激素可诱导肿瘤细胞凋亡,但长期持续应用,肿瘤细胞会产生耐受,这是因为高水平孕激素可通过负反馈调节抑制肿瘤细胞孕激素受体的表达,从而降低孕激素的作用效果^[27]。因此,适当的间歇可促进孕激素受体表达的恢复,有助于提高药物治疗的效果。但在目前的临床应用中,仍以持续治疗为主,间歇疗法的疗效有待验证。

4.2 病例选择的合理性

目前认为内膜癌保守治疗仅适用于 FIGO I A 期,无肌层浸润或淋巴结、远处转移,无卵巢肿瘤发生者。但因检查和诊断技术的限制,纳入的患者中可能存在低估肿瘤分期,漏检微小浸润、转移病灶及合并卵巢肿瘤发生的情况。治疗前患者病情评估主要依赖于超声、MRI 等影像学检查,血清 CA125 检测及腹腔镜探查,这些检测手段不可避免地存在局限性,MRI 检测淋巴结转移的敏感度仅 50%^[28,29],这可能导致部分超适应证患者的纳入。在孕激素治疗失败而改行分期手术的患者中,存在 I B 期、合并微小肌层浸润或合并卵巢肿瘤的病例^[3,12]。

尽管有学者认为延迟分期手术并不会影响早期子宫内膜癌的预后,因为多数保守治疗失败而行分期手术的患者最终病理结果仍为 I A 期或 I B 期^[16],但保守治疗的持续时间往往较长,在这种情况下,仍有 5%~6% 的患者发生肿瘤进展^[15,30]。因此,患者在选择保留生育功能治疗前,应对存在低估病情及延误确切手术治疗的可能有充分的认知。

4.3 保守治疗的“时效性”

早期内膜癌保留生育功能治疗目前仍是一种为有生育要求患者暂时保留子宫的“妥协”手段。与经典分期手术相比,内膜癌保守治疗完全缓解率较低且存在较高肿瘤复发率,治疗后 7 年复发率甚至高达 72%^[16],且部分患者对保守治疗无明显反应,甚至出现肿瘤进展。不少研究^[14,16]尝试对复发患者继续进行药物治疗,虽然仍然可以取得较为满意的预后,但 45% 患者再次复发。此外,调查显示 45 岁以下的子宫内膜癌患者合并卵巢肿瘤的发生率为 10%~29%,远高于 45 岁以上的老年患者(2%~5%)^[31]。故目前多数医生建议对孕激素治疗无反应者、成功完成生育者及反复妊娠失败者应尽早进行规范化分期手术以避免肿瘤复发、进展或合并卵巢肿瘤的发生^[3,10],而对拒绝手术的患者,应密切随访,定期进行妇科检查、超声、MRI 等影像学检查,一旦出现可疑症状或体征随时就诊。

4.4 内膜逆转后维持治疗的必要性

早期子宫内膜癌保守治疗成功后暂时无生育愿望的患者是否需要低剂量孕激素维持治疗仍有争

议。育龄期子宫内膜癌往往伴随无排卵性疾病及肥胖症的发生,而合并肥胖症的子宫内膜癌患者保守治疗后复发率明显升高^[8]。肥胖症或无排卵性疾病导致患者内分泌环境紊乱,其持续性存在的高雌激素可诱使肿瘤复发。因此,近年来子宫内膜癌保守治疗成功后小剂量孕激素维持治疗备受推崇。Park 等^[14]认为维持治疗可显著降低肿瘤复发风险,在保守治疗成功后未联合激素维持治疗或未立即妊娠的患者中,肿瘤复发高达 69%^[32]。口服小剂量孕激素或应用释放孕激素的宫内节育器可有效拮抗雌激素的促增殖作用,以抑制内膜的过度增长,预防肿瘤复发^[10,20],但维持治疗的长期疗效及其能否取代进一步的分期手术仍需要更多的临床研究探索。

4.5 妊娠时机的准确把握与辅助生育技术(assisted reproductive technology, ART)的合理应用

妊娠的合适时机仍是一个困扰临床医生的问题。尽管多数研究者选择在内膜癌保守治疗成功、内膜活检完全正常后,才建议患者妊娠^[12,32]。但对于持续部分缓解的患者,例如保守治疗 > 12 个月,是否是妊娠的绝对禁忌仍无定论。事实上,妊娠亦是一种天然、高效的孕激素治疗手段。妊娠后,胎盘的内分泌活动可以使机体获得持续、高水平的天然孕激素;在分娩过程中,病变的内膜会随之剥脱,效果相当于一次彻底的清宫,这在一定程度上对子宫内膜癌起到治疗作用。Signorelli 等^[3]尝试通过妊娠联合低剂量黄体酮(200 mg·d⁻¹,月经周期第 14~25 天)周期疗法治疗早期子宫内膜癌和子宫内膜非典型增生症,尽管总体上缓解率较低,但仍有 43% 患者成功妊娠,37.5% 的妊娠者产后内膜完全恢复正常。由此可见,对于病灶持续存在的患者,妊娠并非绝对禁忌,但何种病变程度的患者能够妊娠及其安全性仍不清楚。

子宫内膜癌保留生育功能治疗的初衷是为有生育要求患者保留生育希望,故保守治疗成功后妊娠问题至关重要。Gallos 等^[9]认为子宫内膜逆转后,ART 的应用可提高妊娠成功率,缩短妊娠及下阶段分期手术的等待时间,从而减少肿瘤复发;但 Zerbe 等^[28]认为自然受孕成功率亦较高,且可节省 ART 高昂的费用开支。因此,对何种患者可以尝试自然受孕及其安全期限仍无定论。目前,大多数研究支持对合并不孕症、无排卵性疾病的患者,因其自然妊娠困难,应在子宫内膜癌缓解后应用 ART 助孕^[3]。

5 总结

半个世纪以来,经过无数临床研究的探索和验证,育龄期子宫内膜癌保留生育功能治疗取得了鼓舞人心的结果,不仅保证了较高的疾病缓解率,同时在 ART 的辅助下,使较高比例的患者成功妊娠,顺利分娩,基本达到了“暂时保留生育功能”的初衷。但是子宫内膜癌保留生育功能治疗仍存在不少的问题和争议,治疗混乱,未形成标准、规范制约了其有

效性、安全性评价及进一步推广、应用。因此,规范治疗方案是当务之急。在此基础上,逐渐修改、完善治疗手段,并积极探索能最终“保留器官/生育功能”的可行之法。

参考文献

- Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(5): 277–300.
- Jung KW, Park S, Won YJ, et al. Prediction of cancer incidence and mortality in Korea. *Cancer Res Treat*, 2011, 43(1): 12–18.
- Signorelli M, Caspani G, Bonazzi C, et al. Fertility-sparing treatment in young women with endometrial cancer or atypical complex hyperplasia: a prospective single-institution experience of 21 cases. *BJOG*, 2009, 116(1): 114–118.
- Lee NK, Cheung MK, Shin JY, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*, 2007, 109(3): 655–662.
- 刘海防, 陈旭, 刘彦, 等. I 期子宫内膜癌患者腹腔镜手术后中长期随访比较研究. *中国微创外科杂志*, 2009, 9(4): 299–301.
- 张海燕, 李立安, 范文生, 等. 腹腔镜子宫内腺癌分期手术的临床效果观察. *中国微创外科杂志*, 2012, 12(5): 425–428.
- Ota T, Yoshida M, Kimura M, et al. Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, 15(4): 657–662.
- Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). *Eur J Cancer*, 2013, 49(4): 868–874.
- Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, et al. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 207(4): 266.e1–e12.
- Minig L, Franchi D, Boveri S, et al. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women. *Ann Oncol*, 2011, 22(3): 643–649.
- Laurelli G, Di Vagno G, Scaffa C, et al. Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study. *Gynecol Oncol*, 2011, 120(1): 43–46.
- Yamazawa K, Hirai M, Fujito A, et al. Fertility-preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young women with endometrial cancer. *Hum Reprod*, 2007, 22(7): 1953–1958.
- Lai CH, Huang HJ. The role of hormones for the treatment of endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2006, 18(1): 29–34.
- Park H, Seok JM, Yoon BS, et al. Effectiveness of high-dose progestin and long-term outcomes in young women with early-stage, well-differentiated endometrioid adenocarcinoma of uterine endometrium. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285(2): 473–478.
- Niwa K, Tagami K, Lian Z, et al. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG*, 2005, 112(3): 317–320.
- Perri T, Korach J, Gotlieb WH, et al. Prolonged conservative treatment of endometrial cancer patients: more than 1 pregnancy can be achieved. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(1): 72–78.
- Eftekhari Z, Izadi-Mood N, Yarandi F, et al. Efficacy of megestrol acetate (megace) in the treatment of patients with early endometrial adenocarcinoma: our experiences with 21 patients. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(2): 249–252.
- Hahn HS, Yoon SG, Hong JS, et al. Conservative treatment with progestin and pregnancy outcomes in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(6): 1068–1073.
- Kim MK, Seong SJ, Lee TS, et al. Treatment with medroxyprogesterone acetate plus levonorgestrel-releasing intrauterine system for early-stage endometrial cancer in young women: single-arm, prospective multicenter study: Korean gynecologic oncology group study (KGOG2009). *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(12): 1215–1218.
- Kim MK, Yoon BS, Park H, et al. Conservative treatment with medroxyprogesterone acetate plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer in young women: pilot study. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(4): 673–677.
- Kim MK, Seong SJ, Song T, et al. Comparison of dilatation & curettage and endometrial aspiration biopsy accuracy in patients treated with high-dose oral progestin plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2013, 130(3): 470–473.
- Fambrini M, Bargelli G, Peruzzi E, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system alone as primary treatment in young women with early endometrial cancer: case report. *J Minim Invasive Gynecol*, 2009, 16(5): 630–633.
- Dhar KK, NeedhiRajan T, Koslowski M, et al. Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and review of the literature. *Gynecol Oncol*, 2005, 97(3): 924–927.
- 李春梅, 罗颖, 毛邱娟, 等. 宫腔镜电切术联合孕激素对早期子宫内膜癌保留生育功能治疗 8 例分析. *实用妇产科杂志*, 2013, 29(3): 224–226.
- Mazzon I, Corrado G, Masciullo V, et al. Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation. *Fertil Steril*, 2010, 93(4): 1286–1289.
- Erkanli S, Ayhan A. Fertility-sparing therapy in young women with endometrial cancer: 2010 update. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(7): 1170–1187.
- Wang SJ, Sakamoto T, Yasuda Si S, et al. The relationship between telomere length and telomerase activity in gynecologic cancers. *Gynecol Oncol*, 2002, 84(1): 81–84.
- Zerbe MJ, Bristow R, Grumbine FC, et al. Inability of preoperative computed tomography scans to accurately predict the extent of myometrial invasion and extracorporeal spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2000, 78(1): 67–70.
- Ben-Shachar I, Vitellas KM, Cohn DE. The role of MRI in the conservative management of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2004, 93(1): 233–237.
- Kothari R, Seamon L, Cohn D, et al. Stage IV endometrial cancer after failed conservative management: a case report. *Gynecol Oncol*, 2008, 111(3): 579–582.
- Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, et al. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 2005, 106(4): 693–699.
- Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol*, 2007, 25(19): 2798–2803.

(收稿日期:2014-07-30)

(修回日期:2014-10-27)

(责任编辑:李贺琼)