

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00364

胼胝体胶质瘤的显微手术及综合治疗策略

陈菊祥, 卢亦成*, 徐涛, 孙克华, 胡国汉, 骆纯, 于明琨, 王春琳, 吕立权, 严勇

第二军医大学长征医院神经外科, 上海市神经外科研究所, 上海 200003

[摘要] **目的:**探讨胼胝体胶质瘤的临床特点、显微手术可行性和术后综合治疗策略以改善预后。**方法:**回顾性分析 1995 年 1 月至 2007 年 12 月我院收治的 82 例胼胝体胶质瘤患者的临床特点、诊治经过及预后。术前根据影像特点选择最佳手术入路和切除的策略。术中应用神经导航 8 例, B 超监测 4 例, 超声吸引手术刀(CUSA)辅助切除肿瘤 5 例。术后病理学证实为胶质瘤且级别 II 级以上者行放化疗。化疗方案:替尼泊苷(VM-26)+甲环亚硝脲(Me-CCNU)和(或)替莫唑胺。放疗方案:根据病理级别和胶质瘤范围,以普通外照射为主要方式进行个体化设定。采用门诊、电话及邮件等方式进行随访。**结果:**82 例患者临床表现为头痛、呕吐 44 例, 癫痫 16 例, 精神症状 12 例, 记忆力减退 10 例, 轻偏瘫 20 例。显微手术经纵裂入路 44 例, 经皮质入路 24 例, 经纵裂-皮质联合入路 5 例, 活检 7 例, 仅放化疗 2 例。术中见肿瘤主体位于胼胝体嘴部 6 例, 膝部 36 例, 体部 30 例, 压部 10 例; 镜下全切除 45 例, 次全切除 13 例, 部分切除 15 例, 活检 7 例。病理证实为星形胶质细胞瘤 48 例, 少突胶质细胞瘤 11 例, 室管膜瘤 2 例, 胶质母细胞瘤 19 例。获得随访 61 例, 临床症状改善 45 例, 无明显变化 9 例, 加重 7 例; 1 年生存率为 89%, 2 年 71%, 3 年 62%, 5 年 39%, 最长生存期 140 个月, 中位生存时间 47 个月。COX 生存分析提示年龄大、肿瘤病理级别高、切除不完全是预后较差的相关因素。**结论:**胼胝体胶质瘤是位置特殊的肿瘤, 术前应充分了解肿瘤解剖位置、毗邻关系、血供等, 正确的手术入路和策略可降低致残率并取得良好疗效, 经纵裂入路是常用入路, 神经导航、术中超声监测结合显微技术可提高肿瘤切除程度和减少损伤及改善预后。

[关键词] 神经胶质瘤; 胼胝体; 显微外科手术; 随访

[中图分类号] R 739.41 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)04-0364-05

Microsurgery and comprehensive treatment strategies for callosal gliomas

CHEN Ju-xiang, LU Yi-cheng*, XU Tao, SUN Ke-hua, HU Guo-han, LUO Chun, YU Ming-kun, WANG Chun-lin, LÜ Li-quan, YAN Yong

Department of Neurosurgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai Institute of Neurosurgery, Shanghai 200003, China

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the clinical characteristics, microsurgery feasibility and postoperation comprehensive treatment strategy of callosal gliomas, so as to improve the prognosis of patients. **Methods:** The clinical manifestations, diagnoses, microsurgical approaches, chemotherapy and radiotherapy, and prognoses of 82 callosal gliomas patients, who were treated in our hospital during January 1995 and December 2007, were retrospectively analyzed. The optimal surgical approach and resection strategies were chosen preoperatively according to the imaging features of tumors. Resections were performed and the navigational orientation was used during operation in 8 cases, type-B ultrasonic supervision was used in 4 cases, and cavitron ultrasonic surgical aspirator (CUSA) was used in 5 cases. Patients with tumors above grade II underwent chemotherapy (teniposide + semustine) and radiotherapy designated individually according to the pathological grades and involvement of gliomas. The follow-up study was conducted by telephone, mail or outpatient department visits. **Results:** The clinical manifestations of the 82 patients included headache and vomiting ($n=44$), epilepsy ($n=16$), mental symptoms ($n=12$), and mild palsy ($n=20$). Resections were performed *via* the longitudinal fissure approach in 44 cases, *via* the transcortical approach in 24 cases, and *via* the longitudinal fissure and transcortical combined approach in 5 patients; 7 patients received stereotactic biopsy and 2 patients only received chemotherapy and radiotherapy. Six patients had tumors found in the rostrum of corpus callosum, 36 in the genu of corpus callosum, 30 in the body of corpus callosum, and 10 in the splenium of corpus callosum.

[收稿日期] 2008-12-22 **[接受日期]** 2009-03-01

[基金项目] 国家“863”高科技计划(2007AA02Z483); 国家自然科学基金(30772247). Supported by National “863” Project (2007AA02Z483) and National Natural Science Foundation of China (30772247).

[作者简介] 陈菊祥, 博士, 副教授, 副主任医师, E-mail: juxiangchen@yahoo.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-81885673, E-mail:lyc305@126.com

Total surgical resection was performed in 45 cases, subtotal in 13 cases, and partial in 15 case. Pathological findings confirmed astrocytoma in 48 cases, oligodendroglioma in 11 cases, ependymoma in 2 cases, and glioblastoma in 19 cases. The follow-up of 61 patients indicated that 89% patients survived for over 1 year, 71% survived for over 2 years, 62% survived for over 3 years and 39% survived for over 5 years, with a median survival time being 47 months and the longest survival time being 140 months. COX regression analysis found that elder age, higher pathology grade and incomplete resection were associated with poor prognosis. **Conclusion:** The callosal gliomas locate at especial position, and the anatomic characteristic, adjacent structure, blood supply should be fully understood before operation. Accurate surgical approaches assisted by appropriate therapeutic strategies can improve the prognosis of the patients. The longitudinal fissure approach is commonly used. The proficient microsurgical technique combined with navigation and type-B ultrasonic can improve the resection outcome and prognosis of patients.

[KEY WORDS] gliomas; corpus callosum; microsurgery; follow-up

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(4): 364-368]

脑胶质瘤的生长部位是影响预后的重要因素之一,而胼胝体胶质瘤就是一种解剖部位特殊且手术难以全部切除的颅内肿瘤^[1-3]。尽管随着解剖技术、导航和神经电生理监测技术的发展,胼胝体胶质瘤的治疗技术及效果在不断提高,但整体疗效仍不尽如人意。该类肿瘤主要以胼胝体损害和侵及周围脑叶所致功能损伤为临床表现,包括精神淡漠、嗜睡、智力和记忆力减退、运动障碍等,当肿瘤较大、周围水肿明显或阻塞室间孔时容易出现颅高压征象。我院自1995年1月至2007年12月共收治82例胼胝体胶质瘤患者,采用包括显微手术在内的各种治疗措施进行积极治疗,治疗后对患者进行疗效随访,并对胼胝体胶质瘤预后相关因素进行统计分析,获得一些宝贵资料和经验,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料及临床表现 回顾性分析第二军医大学长征医院神经外科1995年1月至2007年12月胼胝体胶质瘤82例,占同期脑胶质瘤的6.53%。男54例,女28例;年龄11~85岁,平均(44.95±

14.25)岁;病程0.13~140个月,平均(10.1±21.8)个月。临床表现:头痛、呕吐44例,癫痫发作16例,精神症状12例,记忆力减退10例,轻偏瘫20例。术前生活质量按患者机能状况标准(karnofsky performance status, KPS)评分,治疗前KPS 40~90分,中位数值为80分,平均为(76±8)分。

1.2 胼胝体胶质瘤影像学特点 82例均行头颅MRI检查:累及胼胝体嘴部6例,膝部36例,体部30例,压部10例。胶质瘤呈等、低T₁信号和高T₂信号,信号不均,增强后呈不同程度强化(6例无明显强化);25例瘤内信号混杂不均,增强后瘤内斑点状轻度强化;50例环状强化或显著强化(图1A)。67例星形细胞瘤中40例呈明显不规则强化;6例未强化的均为病理分级为I~II级病例;其中19例胶质母细胞瘤中18例呈显著环状强化和中心区不均强化,且水肿及占位效应明显(图1B);少突胶质细胞瘤11例CT平扫均见钙化灶;室管膜瘤2例均为显著强化。24例同时侵犯两侧大脑半球呈典型的“蝴蝶状”或“半蝴蝶状”改变(图1C)。

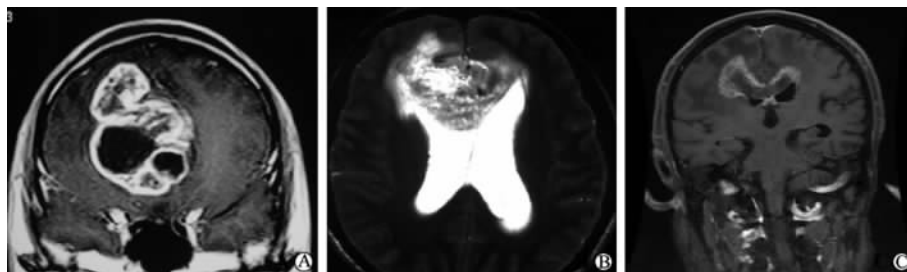


图1 胼胝体胶质瘤患者术前影像学表现

Fig 1 Pre-operative MRI of callosal glioma patients

A: Pre-operative MRI showed rim enhancement and heterogeneous enhancement; B: Edema and mass were around glioma; C: Glioma invaded to both sides of hemisphere, showing “butterfly sign”

1.3 胼胝体胶质瘤综合治疗措施

1.3.1 手术治疗 本组胼胝体胶质瘤病例行显微

手术切除73例,余9例因胶质瘤向胼胝体两侧大脑半球侵犯而未行肿瘤切除术(其中采用立体定向活

检+后装管置入内照射治疗 5 例,神经导航下活检术 1 例,开颅活检术 1 例,脑积水仅行脑室-腹腔分流术并术后放化疗 1 例,仅予常规放化疗 1 例)。手术原则是在保障神经功能和生存质量的前提下尽可能多切除肿瘤,不片面强调全切率,设计个体化手术方案。经纵裂入路 44 例,经额叶、顶叶皮质入路 24 例,采用纵裂-皮质联合入路 5 例。8 例术中导航定位,4 例术中 B 超监测,5 例辅助使用超声吸引手术刀(CUSA)。该部位胶质瘤手术要点是暴露充分,保护矢状窦及桥静脉,牵拉额叶内侧皮质尤其是靠放射冠时应操作轻柔,以减少对皮质、内囊、丘脑的牵拉性损伤,仔细辨认并保护胼缘动脉和胼周动脉。对于胶质瘤位置偏后或范围较广的根据肿瘤具体位置和累及范围确定个体化皮瓣,经皮质入路或纵裂-皮质联合入路以利于更充分地切除肿瘤,保护大脑内静脉及大脑大静脉。

1.3.2 术后化疗 术后病理学为胶质瘤且 WHO II 级以上者行化疗和放疗。化疗方案为替尼泊昔(teniposide, VM-26) + 甲环亚硝脲(semustine, Me-CCNU)。具体用法:VM-26 100 mg 静脉点滴,每日 1 次,共 4 d,第 4 天口服 Me-CCNU 150 mg 为 1 个疗程,6~8 周重复,共 6 个疗程。经济条件较好者口服替莫唑胺(temozolomide),按照身高、体质量换算的体表面积来计算用量,在 1 个疗程(28 d)内连续服用 5 d,共服用 6 个疗程。

1.3.3 术后放疗 放疗方案根据病理级别和范围进行个体化设定;术后 1 个月内病情稳定时行⁶⁰Co 外照射,定位标准根据术前及术后 MRI。标准放疗靶区在肿瘤水肿边缘 1~2 cm 的射野内,剂量为 50~60 Gy 进行超分割,每次为 1.8~2.0 Gy,5 次/周。其中 5 例用内照射+半量外照射(3 Gy/次,2/d,总剂量 30 Gy),1 例在内照射基础上加行 γ 刀治疗 1 次。

1.3.4 近期疗效及放化疗不良反应判断标准 近期疗效按照 WHO 标准:瘤体消失,症状完全消失为

完全缓解(complete response, CR);瘤体明显缩小,症状消失为部分缓解(partial response, PR);瘤体及症状无变化为稳定(stable disease, SD);瘤体增大,症状加重为进展(progressive disease, PD)。其中完全缓解+部分缓解(CR+PR)为有效,完全缓解+部分缓解+稳定(CR+PR+SD)为疾病控制。放化疗不良反应按 WHO 标准评价。

1.4 出院后生活质量评价及随访 以 KPS 评分为基础,其评价标准是:(1)好转:评分增加≥10 分,并维持 4 周以上;(2)稳定:KPS 评分无明显变化;(3)恶化:KPS 评分减少≥10 分。出院后注意事项:放化疗时间的安排,要求在术后 2~3 个月复查 MRI,6 个月后再复查;12、24 个月再进行随访复查,包括放化疗的方案、影像学 and 血常规复查等。制定随访计划和表格,采用电话、门诊及邮件等方法随访。生存率及预后相关因素采用 SPSS 13.0 计算,利用 COX 回归方程,用基于偏最大似然估计的向前逐步回归(forward stepwise logistic regression, Forward; LR)法行全变量模型分析,设置入选水准为 0.05,剔除水准为 0.10, P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 显微手术治疗结果 采用显微手术治疗 73 例,活检 7 例,1 例因脑积水仅行脑室-腹腔分流术(未直接针对肿瘤)并在术后行放化疗,1 例未行任何手术仅予常规放化疗。按镜下及术后复查增强 MRI 判断胶质瘤切除范围,结果表明:全切除(术中镜下肉眼判断+复查增强 MRI 未见残留)45 例(61.6%,图 3B),次全切除 13 例(17.8%,图 3C),部分切除 15 例(20.6%,图 3D)。术后对侧肢体肌力好转 13 例,加重 3 例;暂时性失语和记忆功能减退 4 例,经对症处理后症状均改善。术后 3 例死亡,其中 2 例发生恶性颅内高压,1 例持续性癫痫,虽经积极抢救治疗仍无效。

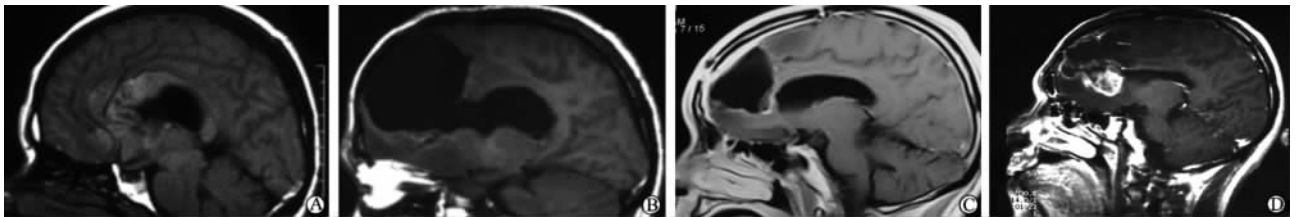


图 2 胼胝体胶质瘤患者手术前后 MRI 影像学改变

Fig 2 Pre- and post-operative MRI of callosal glioma patients

A: Pre-operative MRI; B: MRI after total resection; C: MRI after sub-total resection; D: MRI after partial resection

2.2 病理结果 按 2007 年 WHO 关于神经系统肿

瘤的分类及分级标准^[1]进行分类和分级;在 80 例肿

瘤病理标本中,星形细胞瘤Ⅰ级3例,Ⅱ级28例,Ⅲ级17例,胶质母细胞瘤19例,少突胶质细胞瘤Ⅱ级6例,Ⅲ级5例;室管膜瘤2例,均为Ⅱ级。低级别胶质瘤占48.75%(39/80),高级别胶质瘤占51.25%(41/80)。免疫组化:GFAP阳性率96.9%,S-100阳性率87.7%,NSE阳性率89.2%,Vimentin阳性率66.15%。

2.3 术后随访结果 61例(74.4%)获得电话或门诊随访,随访时间为8~140个月。术后3个月常规复查CT和(或)增强MRI,指导放化疗及部分患者的中医治疗。采用化疗的患者实际疗程1~11个。按照抗肿瘤药物毒性反应分级标准,VM-26+Me-CCNU联合化疗产生粒细胞下降Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级病例分别为19、10、1、0例,经短期(3 d)粒细胞集落刺激因子(G-CSF)对症处理后恢复正常。术后KPS评分平均为(84.7±17.1)分,较术前平均提高了(8.2±20.2)分;45例达

到好转标准,9例稳定,7例生活质量恶化(3例因肢体肌力降低,4例因肿瘤复发症状加重致评分下降10~20分)。获得随访病例中72.7%患者神经系统症状和体征改善,18.2%改善不明显,9.09%症状加重。术后1年生存率为89%,2年为71%,3年为62%,5年达39%,最长生存期140个月;中位生存时间47个月。术后6个月疗效达完全缓解28例(45.45%)、部分缓解23例(37.88%)、稳定4例(6.06%)、进展6例(10.6%),总有效率83.33%,疾病控制率89.39%。术后无瘤生存期>1年23例,>2年18例,>3年11例,>4年8例。

2.4 COX回归分析结果 COX多元回归分析(表1)显示:性别、术前KPS评分、肿瘤部位、大小、强化、术前是否有癫痫症状与总生存时间无明显相关,而年轻、肿瘤级别低、完全切除被认为是总生存时间得以延长的保护因素。

表1 61例胼胝体胶质瘤总生存时间相关因素COX分析

Tab 1 COX multivariable analysis of overall survival time in 61 callosal glioma patients

Variate	Relative risk	P value	95% CI
Age (<60 years vs ≥60 years)	2.605	0.011	1.246-5.448
Grade (WHO I, II vs WHO III, IV)	4.445	0.000	2.016-9.800
Surgical extent (total vs partial)	2.047	0.045	1.018-4.116

3 讨论

胼胝体是脑内特殊的解剖结构,连接两半球新皮质的纤维。胼胝体胶质瘤的临床特点与其发生部位的功能有密切的关系,如嘴部与终板相连、体部连接两侧额、颞、顶、枕叶的纤维,压部为连接两枕叶的纤维,体部腹面有透明隔、穹窿与之相连。胼胝体辐射(胼胝体投射纤维组成)是胼胝体胶质瘤向两侧大脑半球蔓延或大脑半球胶质瘤向对侧大脑半球侵犯的重要途径^[2-3]。胼胝体胶质瘤引起的临床症状多样,如累及膝部、额叶出现精神症状(缄默、少语或性格改变等),侵入大脑半球会出现偏瘫、感觉障碍等,压部胶质瘤出现视力障碍、颞侧偏盲等,向下压迫或突入脑室系统导致脑室变形、室间孔堵塞,可发生颅内压增高。胼胝体肿瘤以胶质瘤最常见,其次还有淋巴瘤、转移瘤等,胶质瘤早期缺乏典型症状,影像检查是诊断的主要方法。

不同级别胶质瘤在影像学上表现不尽相同,鉴别要点是低级别胶质瘤在MRI上多呈等或略低T₁信号,均匀高T₂信号,边界相对清楚,病变较规则,伴轻度瘤周水肿,占位效应较轻微,少突胶质细胞瘤

可见钙化(CT显示更清楚);高级别胶质瘤表现低、等或等低混杂T₁信号,坏死和囊变区为较实质部分更低的信号区,T₂和FLAIR成像上实质部分为高、等或等高混杂信号,坏死、囊变区表现为高信号或极高信号,瘤周水肿显著,增强多数可见不均匀环样强化。

脑胶质瘤现有治疗策略仍以显微手术为主,辅助以放疗、化疗、生物治疗等。尽管胼胝体切断术是治疗难治性癫痫的方法^[4]和侧脑室系统手术的路径之一,但目前没有详细研究侵犯胼胝体的胶质瘤的手术疗效。由于胼胝体胶质瘤部位特殊,术中应保护回流至矢状窦的皮质静脉,准确辨认扣带回及胼缘动脉、胼周动脉的解剖关系,双侧胼周动脉交通支可电凝切断以获得良好显露。根据胶质瘤具体部位选择个体化的手术入路,手术难点在于病变深在,常累及双侧大脑半球,侵犯范围广泛,难以做到全切,故肿瘤残留率较高。尽管随显微神经外科技术发展,本组8例应用神经导航,4例术中实时超声监测,容易定位胼胝体胶质瘤边界及范围,5例辅助使用CUSA切除肿瘤,增大了全切率及减少周围血管、功能区损伤,但肿瘤全切率仍仅为61.6%,术后

仍易复发。矢状位 MRI 有助于判断胼胝体胶质瘤侵犯的部位。胼胝体胶质瘤切除部分胼胝体,没有永久性神经障碍,被侵犯的部分胼胝体则不再具有功能,可解释术后没有神经障碍。Duffau 等^[5]认为 28% 胼胝体前部胶质瘤术后出现短暂性的构思障碍,与连接前额和皮质的纤维通过这些区域有关,胼胝体中段切除出现术后神经障碍与半球中央结构相关,后部肿瘤切除易出现感觉、视觉协调障碍,但大部分术后功能可明显恢复。

胼胝体入路是联系半球间功能的重要途径,尤其在运动区皮质。一旦胶质瘤通过胼胝体侵犯到对侧半球,肿瘤切除带来的永久性神经障碍风险较大,造成两侧半球对称性的损伤。但 Duffau 等^[5]发现仅有 6.25% 患者出现对侧侵犯,认为胼胝体胶质瘤切除时部分切除胼胝体可以改善生活质量,并不提高风险。低级别胶质瘤癫痫发生率高达 81%,术前即有癫痫占 49%,术后大于 90% 的癫痫得到有效控制;术前癫痫史越长,术后控制越差;全切除肿瘤比次全切除肿瘤患者癫痫更容易控制^[6]。本组病例术前癫痫发生率为 19.5%,经抗癫痫治疗术后仍有 2 例发生癫痫,虽积极治疗仍有 1 例因持续性发作死亡。因此,胼胝体胶质瘤术后常规抗癫痫治疗是必需的。

胼胝体胶质瘤全切除率低,术后的综合治疗极其重要。COX 回归分析也得到了类似的结果,提示应当尽最大可能切除肿瘤。Steltzer 等^[7]认为胼胝体受侵犯,是预后不良因素之一,术后必须辅助放疗,以巩固疗效,胼胝体胶质瘤若通过胼胝体辐射侵犯双侧大脑半球则手术指征不强,疗效差。Levin 等^[8]认为恶性胶质瘤化疗时应同步行放疗,两者有协同作用及放射增敏作用。侵犯胼胝体部胶质瘤往往范围较为广泛,X 刀、 γ 刀治疗难以达到理想的效果,应以普通放疗为主,辅助采用其他放疗方式。胶质瘤化疗不敏感是因多数化疗药物难以透过血脑屏障,其主要因素之一是血管内皮细胞生长因子数量增加,大量微血管生成造成脑水肿,出现颅内高压^[9],治疗中选择易透过血脑屏障的药物如 VM-26、Me-CCNU 等,并在用药前快速静滴甘露醇以开放血脑屏障及降低颅内压。针对胶质瘤新型化疗药(如替莫唑胺)透过血脑屏障的能力相对更强,也有学者改变常规静脉用药途径,而采取鞘内注射的方式使药物直接透过血脑屏障到达病变区域,以提高有效药物浓度^[10]。

综上所述,胼胝体胶质瘤是位置特殊的胶质瘤,术前充分了解肿瘤的解剖位置、毗邻关系和血供、正确选择手术入路可降低致残率而取得良好疗效,神经导航、术中超声监测结合显微技术可提高肿瘤切除程度和减少损伤。采取积极正确的治疗策略可使胼胝体胶质瘤患者的预后得到改善。

[参考文献]

- [1] Louis D N, Ohgaki H, Wiestler O D, Cavenee W K, Burger P C, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system[J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 114:97-109.
- [2] Friese S A, Bitzer M, Freudenstein D, Voigt K, Küker W. Classification of acquired lesions of the corpus callosum with MRI[J]. *Neuroradiology*, 2000, 42:795-802.
- [3] Bourekas E C, Varakis K, Bruns D, Christoforidis G A, Baujan M, Slone H W, et al. Lesions of the corpus callosum: MR imaging and differential considerations in adults and children[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2002, 179: 251-257.
- [4] Cukiert A, Burattini J A, Mariani P P, Cukiert C M, Argentoni-Baldochi M, Baise-Zung C, et al. Outcome after extended callosal section in patients with primary idiopathic generalized epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2008 Nov 19. [Epub ahead of print]
- [5] Duffau H, Khalil I, Gatignol P, Denvil D, Capelle L. Surgical removal of corpus callosum infiltrated by low-grade glioma: functional outcome and oncological considerations[J]. *J Neurosurg*, 2004, 100:431-437.
- [6] Chang E F, Potts M B, Keles G E, Lamborn K R, Chang S M, Barbaro N M, et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas[J]. *J Neurosurg*, 2008, 108:227-235.
- [7] Steltzer K J, Sauv K I, Spence A M, Griffin T W, Berger M S. Corpus callosum involvement as a prognostic factor for patients with high-grade astrocytoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997, 38:27-30.
- [8] Levin V A, Yung W K, Bruner J, Kyritsis A, Leeds N, Gleason M J, et al. Phase II study of accelerated fractionation radiation therapy with carboplatin followed by PCV chemotherapy for the treatment of anaplastic gliomas[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53:58-66.
- [9] Cao Y, Tsien C I, Shen Z, Tatro D S, Ten Haken R, Kessler M L, et al. Use of magnetic resonance imaging to assess blood-brain/blood-glioma barrier opening during conformal radiotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23:4127-4136.
- [10] Therasse P, Arbuck S G, Eisenhauer E A, Wanders J, Kaplan R S, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92:205-216.

[本文编辑] 贾泽军