

• 中枢神经影像学 •

对比增强 SWI 对不同病理类型肺癌脑转移瘤的诊断价值

吴立业，罗文明，蒋锡丽，黄子龙，刘军

【摘要】目的:探讨对比增强磁敏感加权成像(CE-SWI)与常规对比增强 T₁WI 成像(CE-T₁WI)对不同病理类型肺癌脑转移瘤的检出率差异,分析脑转移瘤内出现对比剂诱导相移(CIPS)与原发性肺癌病理类型间的关联性。**方法:**搜集经病理证实的 79 例原发性肺癌患者,其中腺癌组 40 例,鳞癌组 18 例,小细胞癌组 21 例,均行颅脑 MR 常规平扫、SWI、CE-T₁WI 及 CE-SWI 检查,比较 CE-SWI 与 CE-T₁WI 检出的脑转移瘤数目及转移瘤内是否存在 CIPS,转移灶经 3 个月后随访证实。**结果:**CE-T₁WI 与 CE-SWI 对腺癌脑转移瘤的检出率差异有统计学意义($\chi^2 = 5.05, P = 0.025$),对鳞癌($\chi^2 = 0.00, P = 1.000$)与小细胞癌($\chi^2 = 0.27, P = 0.603$)脑转移瘤的检出率差异无统计学意义。腺癌组、鳞癌组、小细胞癌组三组间 CIPS 阳性率差异有统计学意义($\chi^2 = 11.13, P = 0.004$),其中鳞癌组与腺癌组($\chi^2 = 11.08, P = 0.001$)、鳞癌组与小细胞癌组($\chi^2 = 8.26, P = 0.004$)间差异有统计学意义,腺癌组与小细胞癌组间差异无统计学意义($\chi^2 = 0.131, P = 0.717$)。**结论:**CE-SWI 对肺腺癌脑转移瘤的检出较 CE-T₁WI 更有优势。肺腺癌、小细胞癌脑转移瘤的 CIPS 阳性率较鳞癌显著增高,CE-SWI 可为肺癌脑转移瘤 MRI 检查常规序列的有利补充,为临床诊疗提供更多重要参考信息。

【关键词】 肺肿瘤；脑转移瘤；磁敏感加权成像；磁共振成像；对比剂诱导相移

【中图分类号】R739.41;R445.2 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1000-0313(2024)01-0055-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.01.010

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The value of contrast-enhanced SWI on brain metastases of different pathological types of lung cancer

WU Li-ye, LUO Wen-ming, JIANG Xi-li, et al. Department of Radiology, Hunan Provincial Brain Hospital (Hunan Second People's Hospital), Changsha 410007, China

【Abstract】 Objective: To evaluate the difference between contrast-enhanced susceptibility weighted imaging (CE-SWI) and conventional contrast-enhanced T₁ weighted imaging (CE-T₁WI) in the detection rate of brain metastases from different pathological types of lung cancer, and to study the correlation between contrast-induced phase shifts (CIPS) in brain metastases and pathological types of primary lung cancer.**Methods:** Seventy-nine patients with primary lung cancer confirmed by pathology were included, including 40 cases with adenocarcinoma, 18 cases with squamous cell carcinoma and 21 cases with small cell carcinoma. All patients underwent MRI scan which included plain T₁WI and SWI, CE-T₁WI, and CE-SWI. The number of brain metastases detected by CE-SWI and CE-T₁WI and the presence of CIPS in each metastatic tumor were recorded and compared between groups. The metastatic tumors were confirmed by follow-up after 3 months. **Results:** The CE-T₁WI and CE-SWI detection rate of adenocarcinoma brain metastases was significantly different ($\chi^2 = 5.05, P = 0.025$). No significant difference was found in the detection rate in squamous cell carcinoma group ($\chi^2 = 0.00, P = 1.000$) and small cell carcinoma group ($\chi^2 = 0.27, P = 0.603$). The positive rate of CIPS among the three groups was significantly different ($\chi^2 = 11.13, P = 0.004$). Furthermore, there was significant difference between the squamous cell carcinoma group and the adenocarcinoma group ($\chi^2 = 11.08, P = 0.001$) and between the squamous cell carcinoma group and small cell carcinoma group ($\chi^2 = 8.26, P = 0.004$). However, there was no significant difference between the adenocarcinoma group and the small cell car-

作者单位:410007 长沙,湖南省脑科医院(湖南省第二人民医院)放射科(吴立业、罗文明、蒋锡丽、黄子龙);410011 长沙,中南大学湘雅二医院放射科(刘军)

作者简介:吴立业(1981—),男,湖南涟源人,硕士研究生,副主任医师,主要从事中枢神经系统影像诊断工作。

通讯作者:刘军,E-mail:Junliu123@csu.edu.cn

基金项目:湖南省科技厅临床医疗技术创新引导项目(NO:2020SK50805)

cinoma group ($\chi^2 = 0.131, P = 0.717$). **Conclusion:** CE-SWI is superior to CE-T₁WI in detecting brain metastases of lung adenocarcinoma. The positive rate of CIPS in brain metastases of lung adenocarcinoma and small cell carcinoma was significantly higher than that of squamous cell carcinoma. CE-SWI can be a beneficial supplement to the routine MRI sequences to detect brain metastases of lung cancer, and can provide more important reference value for clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Lung tumors; Brain metastases; Susceptibility weighted imaging; Magnetic resonance imaging; Contrast induced phase shift

肺癌是发生脑转移瘤中最常见的原发肿瘤,约20%~65%的肺癌患者会发生脑转移^[1],一旦发生脑转移,平均自然生存期仅为1~2个月^[2]。如能早期检出转移瘤并且根据脑转移瘤的影像学特征帮助推断原发肿瘤病理类型或缩小鉴别诊断范围,将会对临床制定诊疗策略提供帮助^[3,4]。目前认为磁共振对比增强T₁WI是检出脑转移瘤的金标准,增强T₂FLAIR为脑膜转移瘤检出的有效补充^[5]。但随着磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)序列广泛应用于中枢神经系统,为肺癌脑转移瘤的检出提供了新方法,有学者认为SWI对于小于2.0 mm合并出血转移瘤的检出能力高于常规增强扫描,但对于瘤内静脉缺少并无瘤内出血转移瘤的显示不如常规增强扫描^[6]。由于SWI序列存在T₁穿透效应,肺癌脑转移瘤在钆对比剂注入后的SWI序列上产生T₁像的正性强化效果^[7],另外对比增强磁敏感加权成像(CE-SWI)较平扫SWI可以显示出肿瘤内更多的低信号,即对比剂诱导相移(contrast-induced phase shifts, CIPS)^[8]。本研究通过比较CE-T₁WI与CE-SWI对不同病理类型肺癌脑转移瘤检出率的差异,分析瘤内CIPS与原发灶病理类型间的关联性,旨在为临床诊疗提供更多参考信息。

材料与方法

1. 病例资料

病例纳入标准:①有确定原发性肺癌病史,并经肺部CT引导下穿刺活检或手术病理证实,获得肺癌明确的组织学类型(腺癌、小细胞癌或鳞癌);②有完整的临床及MRI资料;③MR常规序列及SWI原始图像符合诊断要求。④3个月后来院复查。病例排除标准:①装有心脏起搏器者等磁共振检查禁忌症者;②颅脑术后者;③有脑出血病史者;④并发其它中枢神经疾病者。2016年7月至2021年12月间湖南省脑科医院经胸部手术或穿刺活检病理证实的102例肺癌患者被纳入,剔除23例未随访病例,最终79例被纳入本研究。按照确诊的组织学类型将肺癌患者分成三组,分别为肺鳞癌组(18例)、小细胞肺癌组(21例)、肺腺癌组(40例)。脑转移瘤经临床随访并3个月后再次影

像学检查证实。

2. 检查方法

MRI检查采用飞利浦 Ingenia 3.0T 磁共振扫描仪,主要MRI序列包括轴面、冠状面及矢状面T₁WI(TE 2.0 ms, TR 192 ms, 视野 230 mm×307 mm),轴面T₂WI(TE 54.0 ms, TR 2280 ms, 视野 230 mm×307 mm),轴面平扫SWI与对比增强SWI(TE 25 ms, TR 19 ms, 视野 220 mm×180 mm×100 mm, 层厚 1 mm, 层数 100 层, 翻转角 10°, 平均次数 1)。对比增强扫描序列顺序为先行矢状面、冠状面T₁WI,再行轴面SWI和轴面T₁WI。增强扫描对比剂为钆喷酸葡胺注射液,剂量为0.2 mL/kg,注射流率为2 mL/s。

3. 观察指标与参考标准

由2位神经影像诊断副主任医师独立阅片分析并记录脑转移瘤数目、发生部位、转移瘤内是否存在CIPS,意见不一致时经互相讨论达成统一。以上指标的参考标准如下:①脑转移灶总数为首次与3个月后两次磁共振检查时对比增强T₁WI所显示病灶总数目,即首次显示的病灶数目及3个月后复查新出现的病灶数目之和;②对比每个病灶的SWI与CE-SWI图像,当CE-SWI图像上出现CIPS时,该病灶记录为阳性,如果未显示CIPS则记录为阴性。

4. 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。2位神经影像诊断副主任医师对脑转移瘤数目与转移瘤内是否存在CIPS的一致性分析采用相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)进行检验。3组间脑转移瘤个数以及CIPS阳性的转移瘤数目的比较采用卡方检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

肺鳞癌、腺癌、小细胞癌3组患者的性别、年龄、病程及转移瘤总数见表1,3组中腺癌组的女性患者占比高于鳞癌组和小细胞癌组,鳞癌组的病灶总数低于腺癌组和小细胞癌组,3组间患者的年龄、病程差异均无统计学意义。

2位神经影像诊断副主任医师对脑转移瘤数目与转移瘤内是否存在CIPS的一致性分析结果显示,2位

表 1 3 组肺癌脑转移瘤患者的基本资料

组别	例数	性别(例)		年龄(岁) ($\bar{x} \pm s$)	病程(月) 中位数(范围) M(P25, P75)	病灶总数 (个)
		男	女			
鳞癌组	18	16	2	58.99 ± 10.74	12(2, 26)	56
腺癌组	40	26	14	57.03 ± 10.25	12 (5, 24)	245
小细胞癌组	21	17	4	57.05 ± 10.06	12 (5.5, 17)	103

表 2 CE-T₁WI 与 CE-SWI 对不同类型肺癌脑转移瘤的检出情况比较

组别	CE-T ₁ WI			CE-SWI			χ^2 值	P 值
	检出 (个)	未检出 (个)	病灶总数 (个)	检出 (个)	未检出 (个)	病灶总数 (个)		
鳞癌组	50	6	56	50	6	56	0.000	1.000
腺癌组	198	47	245	216	29	245	5.05	0.025
小细胞癌组	94	9	103	96	7	103	0.27	0.603

医师阅片的一致性极高($ICC=0.999, P<0.001$)。

CE-T₁WI 与 CE-SWI 对肺鳞癌脑转移瘤的检出率差异无统计学意义($\chi^2=0.000, P=1.000$),对小细胞肺癌脑转移瘤的检出率差异无统计学意义($\chi^2=0.27, P=0.603$),对肺腺癌脑转移瘤的检出率差异有统计学意义($\chi^2=5.050, P=0.025$,表 2、图 1)。

肺鳞癌、腺癌、小细胞癌 3 组脑转移瘤在 CE-SWI 图像上出现 CIPS 的病灶数目差异有统计学意义($\chi^2=11.13, P=0.004$)。组间两两比较结果显示,鳞

癌组与腺癌组间差异有统计学意义($\chi^2=11.08, P=0.001$),鳞癌组与小细胞癌组间差异亦有统计学意义($\chi^2=8.26, P=0.004$),但腺癌与小细胞癌间差异无统计学意义($\chi^2=0.131, P=0.717$,表 3、图 2~4)。

表 3 CE-SWI 不同类型肺癌脑转移瘤内出现 CIPS 的情况比较

组别	阳性 (个)	阴性 (个)	病灶总数 (个)
鳞癌组	6	50	56
腺癌组	81	164	245
小细胞癌组	32	71	103

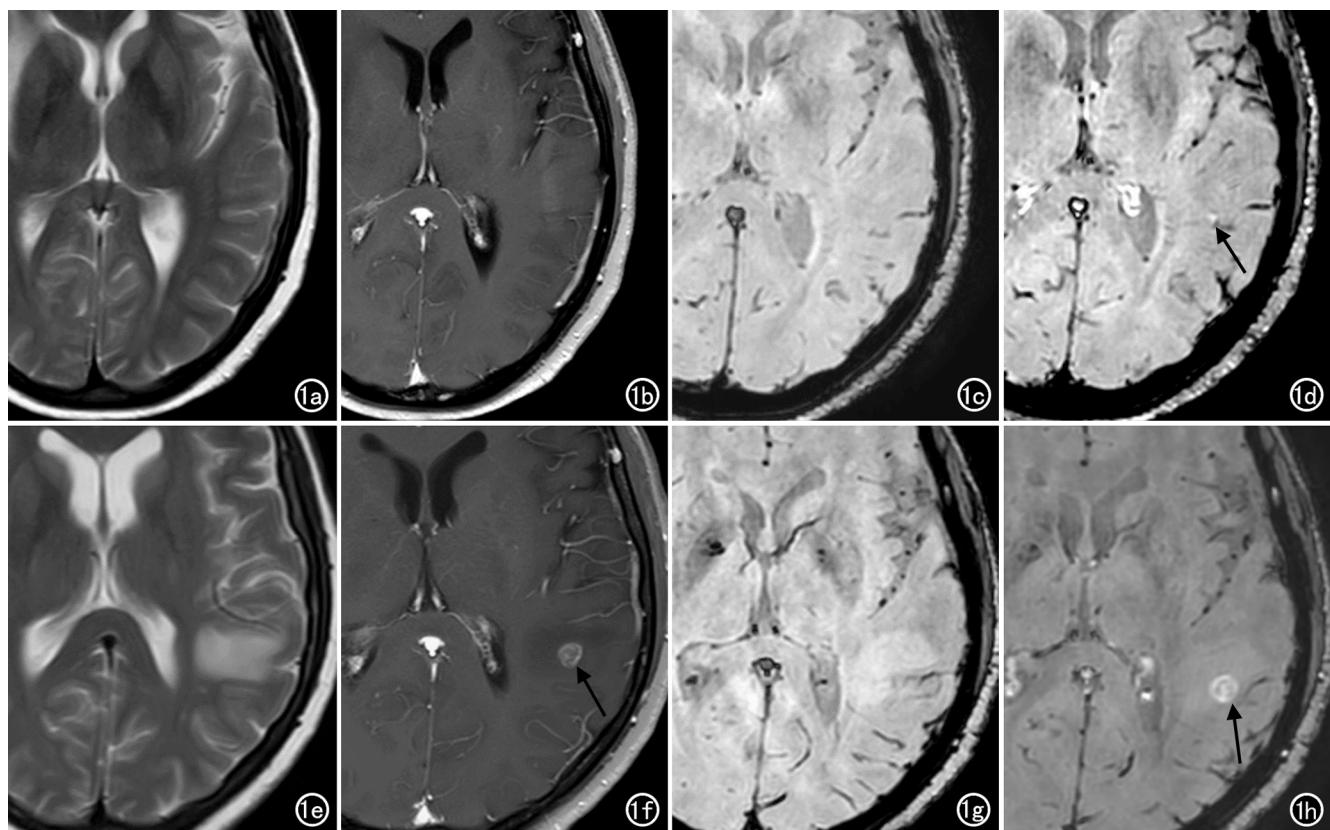


图 1 男,52岁,肺中-低分化腺癌。a) 第 1 次检查 T₂WI 图像,左侧颞叶未见明确病灶显示;b) 第 1 次检查 CE-T₁WI 图像,左侧颞叶未见明确病灶显示;c) 第 1 次检查 SWI 图像,左侧颞叶未见明确病灶显示;d) 第 1 次检查 CE-SWI 图像,左侧颞叶见点状明显异常强化灶(箭);e) 3 个月后复查 T₂WI 图像,左侧颞叶可见片状高信号;f) 3 个月后复查 CE-T₁WI 图像,左侧颞叶可见结节状异常强化转移瘤(箭);g) 3 个月后复查 SWI 图像,左侧颞叶见片状稍高信号;h) 3 个月后复查 CE-SWI 图像,左侧颞叶转移瘤(箭)较之前明显增大(图 d)。

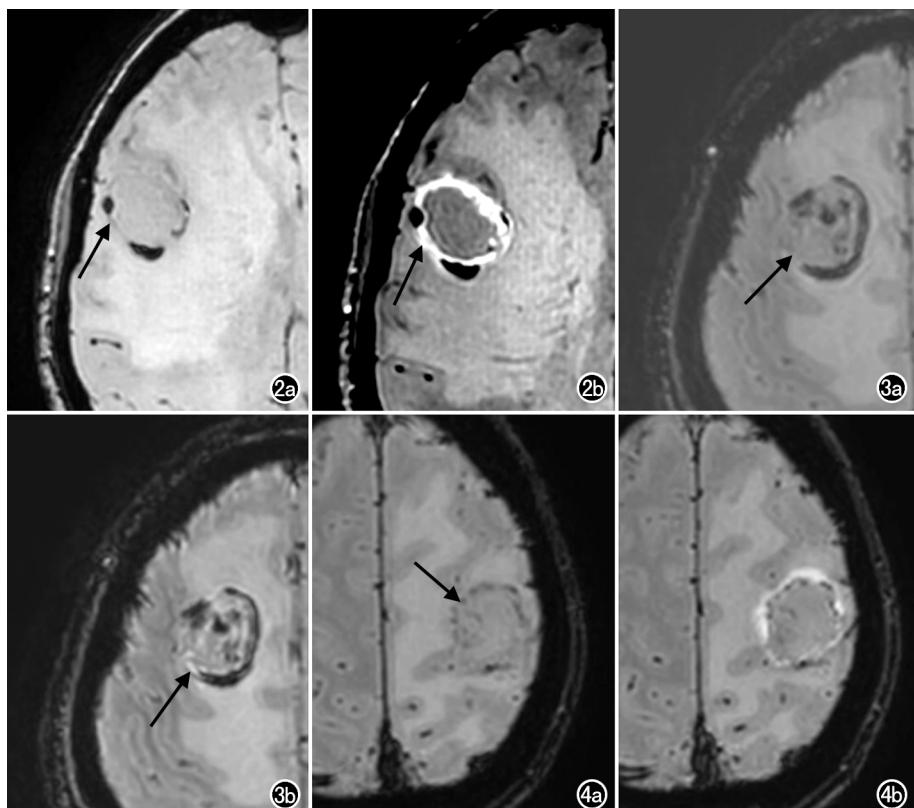


图 2 肺中-低分化腺癌患者,男,52岁。a)SWI图像,右侧额叶病灶可见结节状低信号(箭);b)CE-SWI图像,右侧额叶病灶边缘区域可见CIPS(箭)。
图 3 肺小细胞未分化癌患者,男,65岁。a)SWI图像,右侧额叶病灶可见不规则低信号(箭);b)CE-SWI图像,右侧额叶病灶边缘区域可见CIPS(箭)。
图 4 肺非角化型鳞状细胞癌患者,男,59岁。a)SWI图像,左侧额叶病灶可见点、线状低信号(箭);b)CE-SWI图像,右侧额叶病灶边缘区域未见CIPS。

讨 论

SWI 是近年来一种新出现的磁共振序列,是一种 T_2^* 加权的三维梯度回波序列,同时结合了幅度和滤波相位信息^[9-10]。肺癌脑转移瘤 SWI 主要表现为不规则低信号,其机制可能为其内肿瘤血管内皮细胞间间隙较大加上肿瘤细胞本身的浸润使得肿瘤血管破裂出血,而出血后产物如去氧血红蛋白、正铁或高铁血红蛋白及含铁血红素都可被 SWI 显示为低信号,SWI 对血液降解产物及静脉结构的显示较 MRI 常规序列具有明显优势^[11],从而 SWI 能提高多发转移瘤的检出率。另外由于 SWI 应用到一个适当的脉冲角度,故其除了 T_2^* 效应外,同时具有 T_1 穿透效应,即病变在 SWI 上保留 T_1 WI 的特征。因此,注入缩短 T_1 时间的钆对比剂能强化 SWI 上的病变,增强组织间的对比,在早期转移过程中显示小病变^[12]。CE-SWI 不仅在合并出血脑转移瘤检出率方面高于常规序列,而且在小于 3 mm 微小转移灶的检出方面更具优势^[13]。本研究结果显示,CE- T_1 WI 与 CE-SWI 对肺鳞癌脑转

移瘤的检出率相同。由于肺鳞癌脑转移瘤病灶往往体积较大^[14],大部分病灶 MRI 常规序列即可发现,所以肺鳞癌脑转移瘤在 CE- T_1 WI 与 CE-SWI 上显示无明显差异。肺腺癌呈浸润性生长并且生长迅速,倾向于侵犯段以远较为薄弱的支气管,破坏管壁后侵犯邻近血管快速播散入血形成转移^[15]。小细胞肺癌以发生于肺门区多见,尽管肺叶、肺段支气管有较为坚硬的质地,但由于其恶程度较高,生长速度较快,也容易侵犯血管^[16]。因此,腺癌和小细胞肺癌较早发生脑转移,并且转移瘤数目多,引起颅脑症状也相对明显,检出时病灶多为较小体积。本研究结果显示,CE-SWI 在腺癌组和小细胞癌组中均较 CE- T_1 WI 显示出更多的小病灶,特别是肺腺癌组中两者差异有统计学意义,这可能是由于 SWI 采用薄层(1 mm)扫描,具有更高的空间分辨率,加上 SWI 对病灶有约 11% 的扩大效应^[17]。肺癌脑转移瘤由于多有血脑屏障破坏,一般情况下可增强显示,但若是早期肺癌脑转移瘤病灶较小有合并出血,SWI 上表现为

低信号,而小病灶接受的对比剂浓度较低,在常规 CE- T_1 WI 像上正性强化效应弱,诊断时容易被忽略导致漏诊^[7]。CE-SWI 兼顾 SWI 和 CE- T_1 WI 两者的优点,并且在肺腺癌脑转移瘤 MRI 检查中 CE-SWI 较 CE- T_1 WI 更具优势。

脑转移瘤通常与原发肿瘤具有相似的生物学特点,不同病理类型的转移瘤则具备不同的生物学特点与相应的影像特征。临床工作中,不是所有肺癌患者都能通过肺部手术或穿刺活检获得肺癌的组织学类型,还有些“脑先行”而对原发灶无法确定者,可通过其脑转移瘤 MRI 特征,了解更多转移病灶信息,从而对原发性肺癌组织学类型予以预测。Li 等^[3]对不同病理类型肺癌脑转移瘤的 MRI 对比增强 T_1 WI 结构进行分析,结果显示小细胞肺癌脑转移瘤的强度变化性和大小区域变化性较非小细胞肺癌高,但肺腺癌、鳞癌及大细胞癌间差异无统计学意义。Fahrendorf 等^[8]采用 CE-SWI 对高级别胶质瘤进行研究,结果显示 CE-SWI 与 SWI 可以显示不同的磁敏感信号,并将只在

CE-SWI 图像显示而 SWI 不显示的低信号定义为对比剂诱导相移(CIPS),并认为这些低信号是由于注入钆对比剂造成局部对比剂浓度特别高引起的相移敏感度差异,是钆类对比剂浓度依赖的效果,对比增强的肿瘤组织具有高浓度的钆,其具有顺磁性特性,导致了 T_2^* 效应的发生^[18];然而 CIPS 出现的区域为对比剂入侵区域,而对比剂渗漏又是由于肿瘤组织破坏了血脑屏障所造成的。相关研究表明,CIPS 更容易出现在中、小体积肿瘤中,可能是由于这些肿瘤有足够的血液供应^[19]。本研究结果显示肺腺癌与肺小细胞癌脑转移瘤的 CIPS 阳性率较肺鳞癌转移瘤显著增高,可能是由于肺鳞癌脑转移瘤较腺癌和小细胞癌脑转移瘤内更容易出现囊变及液化坏死,因为鳞癌脑转移瘤体积一般较大,随着肿瘤体积增大,其生长趋势超出其所能提供营养供应的能力,内部出现广泛坏死,造成钆对比剂渗漏相对较低;而腺癌、小细胞癌脑转移瘤体积相对较小,这些小的肿瘤血供相对丰富,对比增强后到达病灶内的对比剂也多,其发生渗透机会相对增加;而且腺癌和小细胞癌恶性程度较鳞癌高,血管更容易受侵犯,血脑屏障破坏更严重,故对比剂渗漏更明显。Fahren-dorf 等^[8]在运用 CE-SWI 对高级别胶质瘤的研究中通过立体定向活检证实 CIPS 区为潜在肿瘤侵袭区,进一步说明 CE-SWI 可能具有无创性识别肿瘤侵袭区的潜力;脑转移瘤与高级别胶质瘤产生 CIPS 的机理类似,故脑转移瘤 CIPS 亦可能为潜在侵袭区,但本研究中患者均采取姑息性治疗,在这方面未行进一步深入研究。

本研究存在以下局限性:①SWI、CE-SWI 检查时间相对较长,出现运动伪影的可能性增加;②SWI 对肿瘤坏死区域显示不理想,特异性较低,能形成局部磁场欠均匀的部分物质在 SWI 上均为低信号,必须联合其它序列及其它检查来进一步甄别,对 SWI 与 CE-SWI 低信号区分纯属视觉标准,可能有偏差;③本研究颅内各转移病灶均通过 3 个月随访确定,未得到手术病理组织学证实,如能应用肺癌脑转移瘤的动物模型进行研究,将能得到更准确的诠释。

综上所述,CE-SWI 对肺腺癌脑转移瘤的检出率优于 CE- T_1 WI,而对肺鳞癌和小细胞癌脑转移瘤的检出率两者差异均无统计学意义,但 CE-SWI 兼顾了 SWI 和 CE- T_1 WI 两者的特点,通过分析肺癌脑转移瘤 CE-SWI 特征与不同病理类型肺癌之间的关联性,发现肺腺癌、肺小细胞癌脑转移瘤内出现 CIPS 较肺鳞癌脑转移瘤显著增多,而肺腺癌与肺小细胞癌脑转移瘤之间差异无统计学意义。因此 CE-SWI 可为肺癌脑转移瘤 MRI 检查常规序列的有利补充,并能为临床诊疗提供更多重要参考信息。

参考文献:

- [1] Popat S, Welsh L. Brain metastases in solid tumours: new guidelines for a new era[J]. Ann Oncol, 2021, 32(11): 1322-1324.
- [2] 中国医师协会肿瘤医师分会,中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会.Ⅳ期原发性肺癌中国治疗指南(2021 年版)[J].中华肿瘤杂志,2021, 43(1): 39-59.
- [3] Li Z, Mao Y, Li H, et al. Differentiating brain metastases from different pathological types of lung cancers using texture analysis of T_1 postcontrast MR[J]. Magn Reson Med, 2015, 76(5): 1410-1419.
- [4] 李瑞,葛亚琼,张明珠,等.基于全肿瘤区域 MRI 纹理分析鉴别肺癌脑转移瘤病理类型的研究[J].放射学实践,2021, 36(2): 176-180.
- [5] 黄飚,梁长虹,刘红军,等.MR 增强后液体衰减反转恢复序列对脑转移瘤的诊断价值[J].临床放射学杂志,2008, 27(6): 766-769.
- [6] 易自生,刘一平,陈志斌,等.磁敏感成像在肺癌脑转移瘤检出与随访中的价值[J].中国现代医学杂志,2014, 24(8): 94-97.
- [7] 黎嘉敏,区杰浩,李晓丹,等.对比增强磁敏感加权成像序列与肺癌脑转移瘤检出的相关性[J].中国医学物理学杂志,2022, 39(5): 556-561.
- [8] Fahrendorf D, Schwindt W, Wolfer J, et al. Benefits of contrast-enhanced SWI in patients with glioblastoma multiforme[J]. Eur Radiol, 2013, 23(10): 2868-2879.
- [9] Haacke EM, Mittal S, Wu Z, et al. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2009, 30(1): 19-30.
- [10] Haacke EM, Xu YB, Cheng YCN, et al. Susceptibility weighted imaging (SWI)[J]. Magn Reson Med, 2004, 52(3): 612-618.
- [11] 杨星,诸晋煜,杨功鑫,等.MR 磁敏感加权成像在舌鳞状细胞癌及静脉畸形中的应用[J].放射学实践,2019, 34(10): 1066-1070.
- [12] Ceballos-ceballos J, Loza-gallardo DA, Barajas-romero MA, et al. Recognition of brain metastases using gadolinium-enhanced SWI MRI: proof-of-concept study[J]. Front Neurol, 2020, 11(11): 5.
- [13] 黎嘉敏,区杰浩,陈忠,等.对比增强磁敏感加权成像对肺癌脑转移瘤检出的研究[J].中国临床医学影像杂志,2022, 33(2): 82-86.
- [14] Kuremsky JG, Urbanic JJ, Petty WJ, et al. Tumor histology predicts patterns of failure and survival in patients with brain metastases from lung cancer treated with gamma knife radiosurgery [J]. Neurosurgery, 2013, 73(4): 641-647.
- [15] Millon D, Byl D, Collard P, et al. Could new reconstruction CT techniques challenge MRI for the detection of brain metastases in the context of initial lung cancer staging? [J]. Eur Radiol, 2018, 28(2): 770-779.
- [16] 胡丽娟.首诊于神经内科的肺癌脑转移瘤临床与影像学特征分析[J].现代医用影像学,2018, 27(5): 1529-1530.
- [17] 肖勇,邹元杰,肖朝勇.磁敏感加权成像在颅内肿瘤临床应用中的研究进展[J].中华神经外科杂志,2017, 33(2): 206-209.
- [18] Antulov R, Dolic K, Fruehwald-Pallamar J, et al. Differentiation of pyogenic and fungal brain abscesses with susceptibility-weighted MR sequences[J]. Neuroradiology, 2014, 56(11): 937-945.
- [19] Sampetrean O, Saga I, Nakanishi M, et al. Invasion precedes tumor mass formation in a malignant brain tumor model of genetically modified neural stem cells[J]. Neoplasia, 2011, 13(9): 784-791.

(收稿日期:2022-11-13 修回日期:2023-03-30)