

# 磁共振征象与乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解及术后复发的相关性

徐斌胜, 鲁植艳

武汉大学中南医院放射科, 湖北 武汉 430071

**摘要:** **目的** 探讨术前磁共振多征象分析对乳腺癌新辅助化疗(NAC)后结局的预测价值,并对患者新辅助化疗术后复发情况进行队列随访。**方法** 对2012年6月至2015年6月76例行NAC乳腺癌患者的临床资料进行回顾性分析。采用Miller-Payne病理反应性分级标准,将乳腺癌患者NAC结局分为病理完全缓解(PCR)及非完全缓解(NPCR)。以单因素比较PCR组与NPCR组患者临床病理资料及术前磁共振影像学资料的差异,以Logistic回归多因素分析乳腺癌患者NAC结局的独立预测因素。对患者术后进行队列随访,建立Cox比例风险回归模型对乳腺癌术后早期复发(36个月)进行单因素和多因素分析。**结果** 76例乳腺癌患者NAC完成后,最终获得PCR 21例、NPCR 55例。PCR组与NPCR组各资料单因素分析显示,Ki-67、分子亚型、瘤周水肿、环形强化征象存在统计学差异( $P < 0.01$ )。Logistic回归多因素分析显示,乳腺癌分子亚型( $OR = 3.294, P = 0.035$ )、瘤周水肿( $OR = 8.939, P = 0.016$ )、环形强化( $OR = 13.333, P = 0.012$ )是乳腺癌患者接受NAC后PCR的独立预测因素。COX多因素分析显示,瘤周水肿( $HR = 6.796, P < 0.01$ )是乳腺癌术后复发的危险因素;NAC后PCR( $HR = 0.036, P < 0.01$ )是乳腺癌术后复发的保护因素。**结论** 术前磁共振征象对乳腺癌患者NAC后PCR以及术后早期复发具有重要预测价值。

**关键词:** 磁共振; 乳腺癌; 新辅助化疗; 病理; 复发

中图分类号: R 445.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2020)06-0768-05

## Effect of MRA on pathological complete remission and postoperative recurrence in breast cancer patients with neoadjuvant chemotherapy

XU Bin-sheng, LU Zhi-yan

Department of Radiology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China

Corresponding author: LU Zhi-yan, E-mail: 705589024@qq.com

**Abstract: Objective** To explore the predictive value of preoperative MRI multi-sign analysis on the outcome of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy (NAC) and the impacts on the recurrence of patients after NAC. **Methods** A retrospective analysis was made on the clinical data of 76 breast cancer patients treated with NAC from June 2012 to June 2015. According to pathological response assessment by Miller-Payne grading system, the patients were divided into pathological complete remission (PCR) group and incomplete remission (NPCR) group. The differences of clinicopathological data and preoperative MRI data were compared between PCR group and NPCR group, and the independent predictors of NAC outcome were analyzed by multivariate logistic regression. With following up in a cohort of the patients and establishment of Cox proportional hazards regression model, single-factor and multi-factor analysis were performed to analyze the influence factors of the early recurrence (36 months) of breast cancer. **Results** After NAC, there were 21 cases of PCR and 55 cases of NPCR. Single factor analysis showed that there were significant differences in Ki-67, molecular subtypes of breast cancer, peritumoral edema and ring enhancement on MRI between two groups ( $P < 0.01$ ). Logistic regression analysis showed that molecular subtypes ( $OR = 3.294, P = 0.035$ ), peritumoral edema ( $OR = 8.939, P = 0.016$ ), ring enhancement ( $OR = 13.333, P = 0.012$ ) were the independent predictors of PCR in breast cancer patients after NAC. Cox multivariate analysis showed that peritumoral edema ( $HR = 6.796, P < 0.01$ ) was a risk factor for postoperative recurrence of breast cancer, and PCR after NAC was the protective factor for breast cancer ( $HR = 0.036, P < 0.001$ ). **Conclusion** Preoperative MRI is of great value in predicting PCR and early recurrence of breast cancer patients

after NAC.

**Key words:** Magnetic resonance imaging; Breast cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Pathology; Recurrence

乳腺癌在女性恶性肿瘤发病率中居于首位,在流行病学上,其表现为发病率和致死率正逐年上升,并存在着青年化的趋势<sup>[1-3]</sup>。目前,以手术为主的综合治疗仍是乳腺癌的主流治疗方案,能够使大多数患者获益。然而,当乳腺癌病理等级较高、病灶累及范围过广时,患者手术机会将显著降低,并且术后的预后结局亦欠佳。术前新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)的实施,对乳腺癌病灶降级、增加手术机会、改善患者预后具有重要的应用价值<sup>[4-5]</sup>。当乳腺癌 NAC 后达到病理完全缓解(PCR)时,患者的无病生存率(DFS)、总生存率(OS)将得到显著提升<sup>[6]</sup>。

磁共振征象对患者 NAC 的病理 PCR 具有较高的应用价值,并且能够无创动态全面化评估 NAC 的效果<sup>[7]</sup>。另一方面,有研究指出,术前磁共振成像对乳腺癌术后复发的预测亦有着较高的诊断价值<sup>[8-10]</sup>。有鉴于此,本研究旨在对乳腺癌术前磁共振进行多征象联合分析,探讨术前磁共振对乳腺癌 NAC 后病理 PCR 和乳腺癌术后复发的预测价值,为完善磁共振影像学对乳腺癌生物学行为的评估及预后的判断提供参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 对本院 2012 年 6 月至 2015 年 6 月接收 NAC 的乳腺癌患者的临床资料进行回顾性分析。纳入标准:(1)行乳腺癌 NAC;(2)行手术治疗,并经术后病理证实;(3)初诊磁共振扫描前未行乳腺癌针对性治疗;(4)初诊磁共振扫描与手术时间不超过 2 周。排除标准:(1)初诊乳腺癌时存在远处转移或合并其他恶性肿瘤;(2)影像资料不齐全或质量欠佳。本研究遵循本院伦理委员会相应的章程制度,并在其监督下进行相应的研究设计与数据收集。

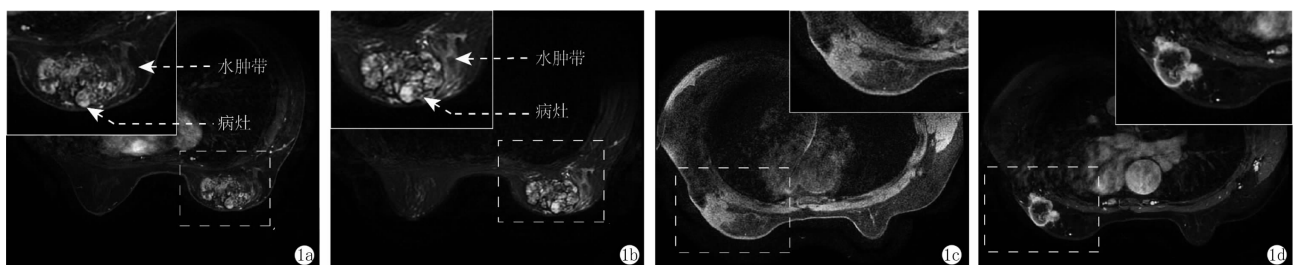
**1.2 磁共振检查** 对所有患者术前、未行 NAC 前即进行磁共振检查。采用 1.5T 超导磁共振扫描仪(Signa HDxt 1.5T),8 通道乳腺专用磁共振线圈,磁

共振扫描参数如下:(1)常规轴位 T1WI 序列及 T2WI 压脂序列;(2)轴位扩散加权成像,采用平面回波成像(EPI)扫描序列,b 值分别取 0、800 s/mm<sup>2</sup>;(3)动态增强扫描(DCE-MRI),注射显影剂(Gd-DTPA),注射速率约 2~3 ml/s,按 0.15 ml/kg 体重计算剂量。成像参数如下:常规 MR:层厚/层间距=2 mm/1.0 mm;脂肪抑制(FS) T1WI,TE 5.0 ms、TR 8.6 ms;FS T2WI,TE 5310 ms、TR 82 ms。

**1.3 图像分析与数据获取** 由 2 名具有 10 年以上胸部影像学诊断经验的高年资放射科医师在未知病理的情况下对磁共振征象进行“盲法”分析。在磁共振扫描仪配套的工作站上,处理图像并获取一下参数:(1)腺体类型,分为脂肪型、致密型、疏松型、均衡型;(2)肿瘤直径,选取肿瘤最大界面,测量肿瘤直径。(3)瘤周水肿:参照文献[8-9],即肿瘤周围出现 T1WI 稍低信号、T2WI 稍高信号的水肿带(图 1a、1b)。(4)乳腺背景实质强化,分为轻度-少量强化以及中度-显著强化。(5)环形强化:参照文献[10],即肿瘤组织周围在 T1WI 增强扫描时出现明显环形强化(图 1c、1d)。(6)时间信号曲线(TIC),分为上升型曲线(I型)、平台型曲线(II型)以及流出型曲线(III型)。(7)表观扩散系数(ADC),在 ADC 图上选取肿瘤实性区域勾画 3 个感兴趣区域(ROI),自动生成 ADC 值,取其均值作为所需 ADC 值。当两名医师结果不一致时,经探讨协商后达成一致。

**1.4 NAC 治疗** 乳腺癌术前新辅助化疗采用的是 CAF 方案:首日,阿霉素(60 mg/m<sup>2</sup>)静脉滴入;第 1、8 日环磷酰胺(600 mg/m<sup>2</sup>),5-氟尿嘧啶(500 mg/m<sup>2</sup>)静脉滴入;以 14 d 为一个周期,整个疗程为 4 个周期。

**1.5 临床病理资料** NAC 完成后,患者手术方案采取全乳切除术或保乳术。手术取得病理组织后,用 10% 中性甲醛溶液对标本进行固定,并常规行石蜡包埋、切片,进一步行 HE 染色。获取患者的资料包括:



注:1a、1b:平扫图像,可见瘤周稍长 T1 稍长 T2 片状水肿带;1c、1d:动态增强扫描,可见乳腺癌病灶周围腺体呈环形强化。

图 1 乳腺癌磁共振平扫和动态增强扫描图像

Ki-67 以及分子亚型(Luminal 型、HER2 过表达型、以及三阴性乳腺癌)。参照文献[11]报道的方法,根据 Miller-Payne 病理反应性分级标准,对所有患者术后组织切片进行新辅助化疗后的病理学评价:1 级,肿瘤细胞总体数量未见减少;2 级,肿瘤细胞数量减少小于 30%;3 级,肿瘤细胞数量减少 30%~90%;4 级,肿瘤细胞数量减少超过 90%;5 级,镜下未见浸润性癌残留,但可存在导管原位癌。本研究将 1~4 级定义为病理学不完全缓解(NPCR);将 5 级定义为病理 PCR。

1.6 术后随访 患者术后继续进行相应的影像学检查随访,包括:乳腺钼靶、双乳超声、CT、核素骨扫描或 PET/CT 检查,以对预后情况进行评估。术后前 3 年 3~6 月/次,4~5 年 6~12 月 1 次,此后每年 1 次。本研究对乳腺癌术后复发定义为:局部胸壁复发、存在淋巴结或远处器官转移。对失访、转诊、死亡病例进行了剔除,复发时间以 36 个月以内判断为早期复发<sup>[12-13]</sup>,随访日期截止至 2018 年 8 月。

1.7 统计学分析 使用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计数资料采用  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用独立样本  $t$  检验;通过 Logistic 回归分析乳腺癌 NAC 的 PCR 独立预测因素;建立 Cox 比例风险回归模型对乳腺癌术后早期复发进行单因素和多因素分析;用 Kaplan-Meier 法计算早期累积复发率,并行 Log-rank 检验进行组间比较。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 乳腺癌 NAC 结局的单因素分析 在乳腺癌患者 NAC 疗程完成后,依据术后 Miller-Payne 病理反应性分级标准,76 例乳腺癌患者最终获得 PCR 为 21 例、NPCR 为 55 例。两组患者术前:年龄、绝经状态、病理类型无统计学差异( $P > 0.05$ );PCR 组 Ki-67 表达率、分子亚型中三阴性乳腺癌(TNBC)发生率较 NPCR 组增高( $P < 0.01$ )。见表 1。两组乳腺癌患者磁共振所示腺体类型、病灶直径、乳腺背景实质强度及 TIC、ADC 值无统计学差异( $P > 0.05$ );PCR 组术前磁共振瘤周水肿及环形强化征象发生率较 NPCR 组增高( $P < 0.01$ )。见表 2。

2.2 乳腺癌 NAC 结局的多因素分析 Logistic 回归多因素分析显示:乳腺癌分子亚型( $OR = 3.294, P = 0.035$ )、瘤周水肿( $OR = 8.939, P = 0.016$ )、环形强化( $OR = 13.333, P = 0.012$ )是乳腺癌患者接受 NAC 后 PCR 的独立预测因素。见表 3。

2.3 Cox 比例风险回归模型对乳腺癌术后早期复发

的单因素和多因素分析 COX 单因素分析显示:年龄、绝经状态、Ki-67、分子亚型、腺体类型、病理类型、病灶直径、背景实质强度、环形强化及 ADC 值与乳腺癌术后早期复发无关( $P > 0.05$ );而瘤周水肿、TIC 及 NAC 后 PCR 与乳腺癌早期复发相关( $P < 0.05$ )。见表 4。COX 多因素分析显示:瘤周水肿( $HR = 6.796, P < 0.01$ )是乳腺癌术后复发的危险因素;NAC 后 PCR( $HR = 0.036, P = 0.01$ )是乳腺癌术后复发的保护因素。见表 5。

2.4 生存分析 76 例乳腺癌患者术后随访时间为 13~62 个月,随访期间出现复发 26 例,无复发 50 例,术后复发率为 34.2%。瘤周水肿征阳性组术后

表 1 乳腺癌 NAC 后 PCR 组与 NPCR 组临床病理的单因素分析 例(%)

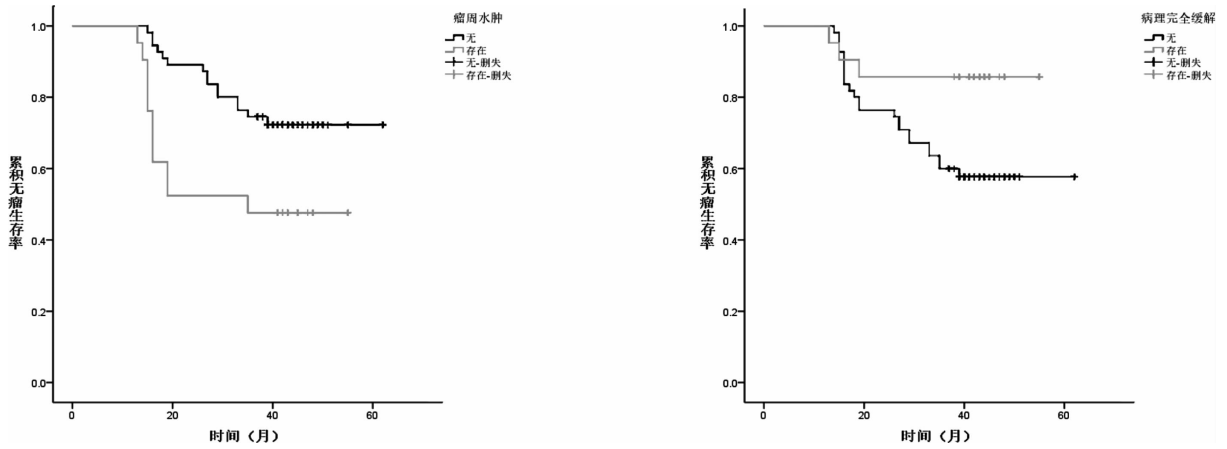
资料	NAC 结局		$\chi^2/t$ 值	P 值
	PCR( $n=21$ )	NPCR( $n=55$ )		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	47.89 $\pm$ 11.94	50.10 $\pm$ 12.74	0.708	0.481
绝经状态				
未绝经	9(42.9)	19(34.5)	0.451	0.502
已绝经	12(57.1)	36(65.5)		
Ki-67				
<14%	6(28.6)	37(67.3)	9.27	0.002
$\geq 14\%$	15(71.4)	18(32.7)		
分子亚型				
Luminal 型	8(38.1)	44(80.0)	12.08	0.002
HER2 过表达	7(33.3)	7(12.7)		
TNBC	6(28.6)	4(7.3)		
病理类型				
导管内癌	17(81.0)	48(87.3)	0.113	0.737
其他 <sup>a</sup>	4(19.0)	7(12.7)		

注:<sup>a</sup>包括黏液癌 3 例、小叶癌 6 例、化生性乳腺癌 2 例。

表 2 乳腺癌 NAC 后 PCR 组与 NPCR 组术前磁共振征象的单因素分析 例(%)

征象	NAC 结局		$\chi^2/t$ 值	P 值
	PCR( $n=21$ )	NPCR( $n=55$ )		
腺体类型				
致密型	5(23.8)	16(29.1)	3.304	3.347
均衡型	4(19.0)	19(34.5)		
疏松型	9(42.9)	13(23.6)		
脂肪型	3(14.3)	7(12.7)		
直径(cm, $\bar{x} \pm s$ )	6.0 $\pm$ 3.37	4.55 $\pm$ 1.81	2.359	0.081
瘤周水肿				
不存在	8(38.1)	47(85.5)	17.046	0.000
存在	13(61.9)	8(15.5)		
背景实质				
轻度-少量	16(76.2)	43(78.2)	0.035	0.852
中度-显著	5(23.8)	12(21.8)		
环形强化				
不存在	9(42.9)	46(83.6)	12.638	0.000
存在	12(57.1)	9(16.4)		
TIC				
I 型	1(4.8)	3(5.5)	0.049	0.976
II 型	7(33.3)	17(30.9)		
III 型	13(61.9)	35(63.6)		
ADC 值	0.86 $\pm$ 0.16	0.88 $\pm$ 0.19	0.460	0.650

( $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}, \bar{x} \pm s$ )



注:2a:术前磁共振瘤周水肿阴性与阳性乳腺癌患者生存分析;2b:NAC 完成后 PCR 与 NPCR 乳腺癌患者生存分析。

图 2 生存分析

表 3 Logistic 回归对乳腺癌 NAC 结局的多因素分析

变量	回归系数	标准误	Wald	OR(95% CI)	P 值
Ki-67	0.970	0.920	1.112	2.638(0.435 ~ 16.000)	0.292
分子亚型	1.192	0.567	4.422	3.294(1.084 ~ 10.006)	0.035
瘤周水肿	2.190	0.908	5.825	8.939(1.509 ~ 52.946)	0.016
环形强化	2.590	1.026	6.377	13.333(1.786 ~ 99.551)	0.012

表 4 乳腺癌术后复发的 Cox 单因素分析

项目	赋值	HR(95% CI)	P 值
年龄(岁)	<45 = 1, ≥45 = 2	1.010(0.978 ~ 1.042)	0.542
绝经状态	未绝经 = 1, 绝经 = 2	1.093(0.487 ~ 2.453)	0.829
Ki-67	<14 = 1, ≥14 = 2	0.637(0.284 ~ 1.430)	0.637
分子亚型	HER2 过表达型 = 1, Luminal 型 = 2, 三阴性 = 3	1.158(0.690 ~ 1.943)	0.579
腺体类型	致密型 = 1, 均衡型 = 2, 疏松型 = 3, 脂肪型 = 4	0.805(0.542 ~ 1.196)	0.282
病理类型	导管内癌 = 1, 其他 = 2	0.417(0.167 ~ 1.042)	0.061
直径(cm)	-	0.954(0.807 ~ 1.127)	0.954
瘤周水肿	不存在 = 1, 存在 = 2	2.610(1.196 ~ 5.695)	0.016
背景实质	轻度 - 少量 = 1, 中度 - 显著 = 2	0.589(0.203 ~ 1.709)	0.330
环形强化	不存在 = 1, 存在 = 2	0.584(0.220 ~ 1.549)	0.280
TIC	I型 = 1, II型 = 2, III型 = 3	0.461(0.268 ~ 0.795)	0.005
ADC	-	0.263(0.032 ~ 2.187)	0.217
NAC 后 PCR	PCR = 1, NPCR = 2	0.366(0.092 ~ 0.821)	0.024

表 5 乳腺癌术后复发的 Cox 多因素分析

变量	HR(95% CI)	P 值
瘤周水肿	6.796(2.581 ~ 17.896)	0.000
TIC	0.695(0.398 ~ 1.213)	0.200
NAC 后 PCR	0.036(0.025 ~ 0.316)	0.000

36 个月无瘤生存率低于瘤周水肿征阴性组,分别为 47.6%、72.3% (Log-rank  $\chi^2 = 6.435, P = 0.011$ )。NPCR 组术后 36 个月无瘤生存率低于 PCR 组,分别为 57.7%、85.7% (Log-rank  $\chi^2 = 4.272, P = 0.039$ )。见图 2。

### 3 讨论

本研究发现,PCR 组 Ki-67 表达率、分子亚型中三阴性乳腺癌(TNBC)发生率较 NPCR 组增高。Ki-

67 是一种核蛋白,与核糖体 RNA 转录过程有关,亦被视为评估细胞增殖的标记物,Ki-67 在乳腺癌的诊断及预后评估应用范围较广,能够作为评估乳腺癌恶性程度与预后状况的一项生物标记物<sup>[14]</sup>。当乳腺癌 Ki-67 高表达时,表明乳腺癌的恶性程度更高,处于增殖分裂期的癌细胞占比更多,故对化疗更为敏感<sup>[15]</sup>,与巩福玉等<sup>[15]</sup>研究结果相接近。此外,对 TNBC 行 NAC 后病理 PCR 更高,这与目前的主流观点是相接近的<sup>[16]</sup>;较之于 Luminal 型及 HER2 过表达型乳腺癌,TNBC 绝大多数是处于肿瘤高度异常增殖,处于分裂期的肿瘤细胞更多,由于化疗药物主要是针对增殖分裂期的肿瘤细胞,因此 TNBC 在 NAC 后获益更为显著。

在术前磁共振征象与乳腺癌 NAC 结局的单因素分析中,PCR 组较 NPCR 组术前磁共振瘤周水肿及环形强化征象发生率增高,该研究结果可从乳腺癌瘤周水肿和环形强化两种磁共振征象的病理学机制来解释:Matsubayashi 等<sup>[17]</sup>认为,乳腺癌术前磁共振环形强化征象提示肿瘤周围组织血运丰富,因而到达肿瘤靶区的化疗药物浓度水平更高,对肿瘤细胞的抑制以及灭杀效应更强。瘤周水肿亦与肿瘤周围组织血管的生成密切相关,当乳腺癌增殖进展时,伴随着较多新生血管的生成,而新生的幼稚血管管壁通透性较大,易导致血管源性水肿,表现为 T2WI 高信号水肿带<sup>[8-9]</sup>。本研究 Logistic 回归多因素分析发现,分子亚型以及环形强化、瘤周水肿是乳腺癌 NAC 获得 PCR 的独立预测因素,可为临床提供较客观的参考依据。

本研究进一步的队列研究发现,瘤周水肿以及 NAC 结局是乳腺癌术后早期复发的独立风险因素,该结果进一步验证了 NAC 获得 PCR 对降低乳腺癌术后早期复发的重要性,并指出了术前磁共振瘤周水

肿征象对乳腺癌术后早期复发的危险性,与既往研究结论相接近<sup>[8-9]</sup>。

综上所述,乳腺癌分子亚型、瘤周水肿以及环形强化是乳腺癌患者接受 NAC 后病理 PCR 的独立预测因素。对术后复发的随访表明,乳腺癌 NAC 后 PCR 是乳腺癌术后复发的保护因素;而术前磁共振瘤周水肿是乳腺癌术后复发的危险因素。

#### 参考文献

- [1] Ito H, Matsuo K. Molecular epidemiology, and possible real-world applications in breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2016, 23 (1): 33-38.
  - [2] Newman LA, Reis-Filho JS, Morrow M, et al. The 2014 society of surgical oncology susan G. komen for the cure symposium: triple-negative breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22 (3): 874-882.
  - [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66 (1): 7-30.
  - [4] 李秀清, 周文斌, 潘红, 等. 乳腺癌新辅助化疗临床研究进展 [J]. *江苏医药*, 2016, 42 (9): 1053-1055.
  - [5] Bartsch R, Bergen E, Galid A. Current concepts and future directions in neoadjuvant chemotherapy of breast cancer [J]. *Memo*, 2018, 11 (3): 199-203.
  - [6] 李晓瑛, 曹彧, 王玉颖, 等. 乳腺癌新辅助化疗 PCR 与生存获益的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25 (3): 502-505.
  - [7] 孙赛花, 周纯武, 李静. 磁共振功能成像对乳腺癌新辅助化疗疗效的评价作用 [J]. *协和医学杂志*, 2017, 8 (Z1): 95-99.
  - [8] Cheon H, Kim HJ, Kim TH, et al. Invasive breast cancer: prognostic value of peritumoral edema identified at preoperative MR imaging [J]. *Radiology*, 2018, 287 (1): 68-75.
  - [9] 王刚, 张国富. 术前磁共振 T2WI 瘤周水肿征象对浸润性乳腺癌早期复发的诊断价值 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24 (1): 72-76.
  - [10] Bae, Shin SU, Ryu HS, et al. Pretreatment MR imaging features of triple-negative breast cancer: association with response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival [J]. *Radiology*, 2016, 281 (2): 392-400.
  - [11] Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival [J]. *Breast*, 2003, 12 (5): 320-327.
  - [12] Song WJ, Kim KI, Park SH, et al. The risk factors influencing between the early and late recurrence in systemic recurrent breast cancer [J]. *J Breast Cancer*, 2012, 15 (2): 218-223.
  - [13] 余峰, 张霄蓓, 张晟, 等. 三阴性乳腺癌复发特征及危险因素分析 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94 (28): 2180-2183.
  - [14] Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101 (10): 736-750.
  - [15] 巩福玉, 王本忠. Ki67 在乳腺癌新辅助化疗中的疗效评价及预测价值 [J]. *中华内分泌外科杂志*, 2014, 8 (2): 116-119.
  - [16] von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (15): 1796-1804.
  - [17] Matsubayashi R, Matsuo Y, Edakuni G, et al. Breast masses with peripheral rim enhancement on dynamic contrast-enhanced MR images: correlation of MR findings with histologic features and expression of growth factors [J]. *Radiology*, 2000, 217 (3): 841-848.
- 收稿日期: 2019-07-22 修回日期: 2019-11-09 编辑: 石嘉莹
- 
- (上接第 767 页)
- [15] Xue J, Cao XL, Shi L, et al. The diagnostic value of combination of TI-RADS and ultrasound elastography in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules [J]. *Clin Imaging*, 2016, 40 (5): 913-916.
  - [16] 关善斌, 黄新若, 李加伟, 等. 甲状腺乳头状癌组织中 CRNDE 的表达变化及对甲状腺癌细胞增殖、迁移、侵袭能力的影响 [J]. *山东医药*, 2018, 58 (3): 89-92.
  - [17] 翟健, 胡万宁, 李军, 等. P21 基因过表达对甲状腺癌细胞增殖和凋亡的影响及其作用机制 [J]. *癌症进展*, 2019, 17 (3): 280-283.
  - [18] 王淑文, 王燕翔, 张硕, 等. 甲状腺癌超声血管化指数血流指数与肿瘤恶性程度的相关性分析 [J]. *安徽医学*, 2017, 38 (10): 1292-1295.
  - [19] 张文军, 郑立春, 柴连海, 等. Wip1 在甲状腺癌细胞中表达的临床及生物学意义 [J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41 (21): 1348-1352.
  - [20] 王亚萍, 边红艳, 陈锴. AG490 对甲状腺髓样癌 TT 细胞放射敏感性的影响 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38 (1): 283-287.
  - [21] Xiu WG, Ma J, Lei T, et al. AG490 reverses phenotypic alteration of dendritic cells by bladder cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16 (3): 2851-2856.
  - [22] 王翡, 刘雪梅. 分化型甲状腺癌组织 XRCC1 和血管内皮细胞生长因子 C (VEGF-C) 的表达及临床意义 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2017, 33 (11): 1550-1553.
  - [23] 韩璐荣, 贾永建. 甲状腺癌患者血清中 HMGB1 及 MMP-9 表达的临床意义 [J]. *西北国防医学杂志*, 2018, 39 (10): 675-678.
  - [24] Ye K, Li JD, Li XY, et al. Ang1/Tie2 induces cell proliferation and migration in human papillary thyroid carcinoma via the PI3K/AKT pathway [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15 (1): 1313-1318.
  - [25] 马丽, 周蓉, 李云竹. 甲状腺癌超声弹性应变率比值与病灶组织中癌细胞恶性生物学特征的相关性 [J]. *海南医学院学报*, 2017, 23 (8): 1138-1141, 1145.
  - [26] 刘一颖, 杨晓雪, 于晓波. 甲状腺癌的超声弹性成像参数与病灶组织中癌细胞生长、新生血管形成的关系 [J]. *海南医学院学报*, 2018, 24 (7): 804-806, 810.
- 收稿日期: 2019-09-05 编辑: 王娜娜