

论 著

DWI、DCE-MRI参数值对 I 型与 II 型子宫内膜癌的鉴别诊断及与 Ki-67、P53 的关系*

王鹏飞¹ 赵 丹¹ 杨 莹¹
李灵敏^{2,*}

1.山西医科大学附属运城医院影像科

(山西 运城 044000)

2.山西医科大学基础医学院

(山西 太原 030000)

【摘要】目的 探讨DWI、DCE-MRI参数值对 I、II 型子宫内膜癌(EC)的鉴别诊断价值;并分析各参数与 Ki-67、P53 的关系。**方法** 回顾性分析2018年5月至2021年5月运城市中心医院收治并手术病理证实的72例EC的临床资料。所有患者于术前盆腔DWI、DCE-MRI检查,测量实质性病灶ADC值、K^{trans}值、Kep值、Ve值,并进行比较,若差异有统计学意义绘制ROC曲线,并评估诊断效能。统计72例EC患者Ki-67、P53的表达情况,分析与ADC值、K^{trans}值、Kep值、Ve值之间的关系。**结果** II型EC较I型ADC值降低,K^{trans}值、Kep值、Ve值升高,差异有统计学意义。ADC值、K^{trans}值、Kep值、Ve值的AUC分别为0.735、0.674、0.891、0.739,截断值分别为0.835、0.500、0.715、0.695,特异性分别为95.20%、68.60%、70.60%、66.70%,敏感性分别为47.10%、61.90%、95.20%、81.00%。Ki-67高表达组较低表达组/P53阳性组较阴性组,ADC值降低,K^{trans}值、Kep值、Ve值升高,差异有统计学意义(P<0.05)。**结论** 1. ADC值、Kep值、Ve值对于术前诊断II型EC有较高的准确性。2. ADC值、K^{trans}值、Kep值、Ve值与Ki-67、P53表达之间有关联,可以作为EC预后评估的参考指标。

【关键词】 子宫内膜癌;弥散加权成像;磁共振动态对比增强;Ki-67;P53;

【中图分类号】 R445.2; R737.3

【文献标识码】 A

【基金项目】 磁共振扩散张量成像在预测急性脊髓损伤程度中的作用(SKJJ2020086)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.04.048

Differential Diagnostic Value of DWI and DCE-MRI Parameters for Type I and type II Endometrial Carcinoma and Its Relationship with Ki-67 and P53*

WANG Peng-fei¹, ZHAO Dan¹, YANG Ying¹, LI Ling-min^{2,*}.

1. Medical imaging department, Yuncheng Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Yuncheng 044000, Shanxi Province, China

2. Basic Medical School, Shanxi Medical University, Taiyuan 033000, Shanxi Province, China

ABSTRACT

Objective The role of parameter values of DWI and DCE-MRI in the differential diagnosis of type I and type II endometrial carcinoma (EC). The relationship between various parameters and Ki-67 and P53 was found. **Methods** The clinical data of 72 EC patients who were admitted to Yuncheng Central Hospital and confirmed by surgery and pathology from May 2018 to May 2021 were retrospectively analyzed. All patients underwent DWI and DCE-MRI examinations before operation. By measuring the ADC value, K^{trans} value, Kep value, Ve value of the parenchymal part of the lesion and comparing and drawing the ROC curve, the diagnostic efficacy of each parameter was evaluated. The expressions of Ki-67, P53 in 72 patients with EC were counted, and the relationship between them and ADC value, K^{trans} value, Kep value and Ve value was analyzed. **Results** Compared with type I EC, type II EC had lower ADC value and higher K^{trans} value, Kep value and Ve value, with a statistically significant difference. The AUCs of ADC value, K^{trans} value, Kep value, and Ve value were 0.735, 0.674, 0.891, and 0.739, respectively. The cutoff values are 0.835, 0.500, 0.715, 0.695, respectively. The specificities were 95.20%, 68.60%, 70.60%, and 66.70%, respectively. The sensitivities were 47.10%, 61.90%, 95.20%, and 81.00%, respectively. The high expression group of Ki-67 had lower ADC value, higher K^{trans} value, Kep value and Ve value; The P53 positive group had lower ADC values and higher K^{trans}, Kep, and Ve values. (P<0.05). **Conclusion** 1. ADC value, Kep value and Ve value have high accuracy for preoperative diagnosis of type II EC. 2. ADC value, K^{trans} value, Kep value and Ve value are correlated with the expression of Ki-67 and P53, which can be used as a reference index for the prognosis evaluation of EC. **Keywords:** Endometrial Carcinoma(EC); Diffusion-Weighted Imaging(DWI); Dynamic Contrast Enhanced MRI (DCE-MRI); Ki-67; P53

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是妇科最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率均增加^[1]。EC可分为两种亚型:I型(雌激素依赖型)和II型(非雌激素依赖型),两型EC患者在治疗、预后、病理等方面均不同,因此EC分型对EC的诊治有重要作用^[2]。Ki-67、P53与EC的预后有关^[3-4],但均需在术后活检中获得,结果相对滞后,因此探索一种术前评估EC患者预后的无创性检查方法十分必要。弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)、动态增强磁共振成像(dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI)可反映实体肿瘤的异质性,为EC的诊断及预后提供参考^[5-7]。本课题致力于DWI、DCE-MRI参数值对EC分型的研究及与Ki-67、P53表达的关系,以探讨影像学在EC术前分型及预后评估中的价值。

1 材料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2018年5月至2021年5月运城市中心医院收治并经手术病理证实的72例EC患者的临床资料。

纳入标准:手术病理确诊为EC,无其他肿瘤病史;术前2周内行盆腔MRI。排除标准:术前行放疗;影像资料质量或完整度欠佳;病灶实性成分小;合并其它子宫内膜疾病。

1.2 MRI检查 MRI设备及扫描方案:采用西门子skyra 3.0T超导磁共振仪,体部18通道相控阵线圈,患者仰卧,于手术前行盆腔磁共振常规平扫序列、DWI序列、DCE-MRI序列。平扫序列有常规轴位T₁WI序列、T₂WI序列,脂肪抑制序列矢状位、冠状位T₂WI序列,轴位T₁-VIBE脂肪抑制序列,以及与轴位相对应层面的DWI序列。增强序列有T₁-VIBE-FS-TRA-10序列、T₁-VIBE-FS-COR序列、T₁-VIBE-FS-SAG序列。对比剂采用加乐显7.5ml(钆布醇),对比剂注射与动态序列T₁-VIBE-FS-TRA-10同步进行。

扫描参数:T₁-TSE-TRA序列:TR/TE=600/11 ms;T₂-TSE-TRA序列:TR/TE=5100/98 ms;T₂-TSE-FS-SAG序列:TR/TE=4200/87 ms;T₂-TSE-FS-COR序列:TR/TE=3250/77 ms;以上序列层厚/层间距=4/4 mm,层数=20,视野(FOV)=260×360 mm。与轴位相对应层面的DWI序列,b=200、1200 s/mm²。T₁-VIBE-FS-TRA:层厚=3mm,层数=48,视野(FOV)=260×360 mm,TR/TE=3.22/1.18 ms,翻转角=9°。增强VIBE序列的参数与平扫一致。

【第一作者】 王鹏飞,男,中级,主要研究方向:功能磁共振。E-mail: 422513453@qq.com

【通讯作者】 李灵敏,女,教授,主要研究方向:肿瘤病理、神经病理。E-mail: 13835125305@163.com

1.3 图像后处理 DWI图像自动传输到后处理工作站, 软件自动重建获得ADC图。参照常规T₂WI, 在ADC图像上选择肿瘤最大层面及其上、下层面区域, 沿肿物边缘圈出感兴趣区(region of interest, ROI), ROI放置时尽量避开囊变、出血、坏死区域, 取3次平均值。

DCE-MRI图像导入后处理工作站, 分步骤行运动校正、图像匹配, 应用Tissue 4D 分析软件(Tofts两室模型), 结合常规T₂WI, 选择肿瘤最大层面及其上、下层面沿着肿瘤边缘勾画ROI, ROI放置时尽量避开囊变、出血、坏死区域。随后通过计算获得K_{trans}、K_{ep}、V_e参数值, 取3次平均值。

2名放射科医师统一意见后勾画ROI完成图像分析、后处理。

1.4 组织病理学 Ki-67、P53阳性染色为棕黄色颗粒, 定位于细胞核。按照切片中阳性染色细胞数量与总细胞数量的百分比来进行组织病理学分组。以50%为界将EC患者分为: Ki-67低表达组(<50%)和Ki-67高表达组(≥50%); 以10%为界: P53均分为阴性表达组(<10%)和阳性表达组(≥10%)。

1.5 统计学分析 采用SPSS 26.0软件, 对I型和II型EC所有测量值(ADC值、K^{trans}值、K_{ep}值、V_e值)行正态性检验和方差齐性检验, 如服从正态分布且方差齐, 则采用独立样本t检验, 否则采用Mann-Whitney U检验进行分析。绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC), 并计算曲线下面积(area under ROC curve, AUC)及界值、特异性、敏感性, 研究各值对EC分型的鉴别诊断价值。对EC患者Ki-67高、低表达组及P53阳、阴性组所有测量值(ADC值、K^{trans}值、K_{ep}值、V_e值)行正态性检验和方差齐性检验, 如服从正态分布且方差齐, 则采用独立样本t检验, 否则采用Mann-Whitney U检验进行分析。以P<0.05差异有统计学意义。

2 结果

2.1 I型和II型EC的ADC值、K^{trans}值、K_{ep}值、V_e值的比较 本课题纳入I型EC 51例, II型EC 21例。本研究发现ADC值、K^{trans}值、K_{ep}值、V_e值在I型及II型EC中差异有统计学意义(P<0.05)。II型EC较I型ADC值降低[(0.75±0.06)×10⁻³ mm²/s vs (0.82±0.08)×10⁻³ mm²/s], K_{trans}值[(0.56±0.18) min⁻¹ vs (0.45±0.15) min⁻¹], K_{ep}值[(0.84±0.09) min⁻¹ vs (0.61±0.15) min⁻¹], V_e值[0.86±0.36 vs 0.60±0.26]均升高。(图1~图2)(表1)。

2.2 ADC值、K^{trans}值、K_{ep}值、V_e值对I型和II型EC的ROC曲线分析 ADC值、K^{trans}值、K_{ep}值、V_e值的AUC分别为0.735、0.674、0.891、0.739, 截断值分别为0.835、0.500、0.715、0.695, 特异性分别为95.20%、68.60%、70.60%、66.70%, 敏感性分别为47.10%、61.90%、95.20%、81.00%。(表2)

2.3 DWI、DCE-MRI参数值与Ki-67、P53表达的关系 本课题EC患者Ki-67高表达组47例, Ki-67低表达组25例。本研究通过Ki-67高表达组与低表达组的参数分析发现, ADC值、K^{trans}值、K_{ep}值、V_e值差异有统计学意义(P<0.05)。在EC中, Ki-67高表达组与低表达组相比, ADC值降低[(0.77±0.06)×10⁻³ mm²/s vs (0.85±0.08)×10⁻³ mm²/s], K^{trans}值[(0.52±0.16) min⁻¹ vs (0.41±0.17) min⁻¹], K_{ep}值[(0.72±0.16) min⁻¹ vs (0.59±0.17) min⁻¹], V_e值[0.75±0.32 vs 0.54±0.27]均升高。(表3)

本课题EC患者P53阳性组51例, P53阴性组21例。本研究通过P53阳性组与阴性组的参数分析发现, ADC值、K_{trans}值、K_{ep}值、V_e值差异有统计学意义(P<0.05)。在EC中, P53阳性组与阴性组相比, ADC值降低[(0.77±0.06)×10⁻³ mm²/s vs (0.87±0.07)×10⁻³ mm²/s], K_{trans}值[(0.52±0.16) min⁻¹ vs (0.38±0.15) min⁻¹], K_{ep}值[(0.72±0.15) min⁻¹ vs (0.56±0.16) min⁻¹], V_e值[0.75±0.31 vs 0.48±0.25]均升高。(表4)

3 讨论

子宫内膜癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一, 发病率和死亡率均增加^[1]。Bokhman^[2]提出“二元论”对EC进行分型: I型, 包

括G1、G2期分化的子宫内膜样腺癌, 多伴有肥胖, 高脂血症及无排卵性子宫出血、不孕、子宫内膜增生等雌激素过多的表现, 对孕激素的敏感性高(80.2%), 预后较好(5年生存率85.6%)。II型, 包括G3期子宫内膜样腺癌及浆液性癌、透明细胞癌、癌肉瘤等特殊类型EC, 与高雌激素无关, 对孕激素敏感性低(42.5%), 预后较差(5年生存率58.8%)。两种EC的病理分化程度、预后差异、手术方式、范围及术后治疗方案均不同, 术前准确鉴别EC分型, 可帮助患者收货更好的诊疗方案^[8]。

Ki-67是评价肿瘤细胞增殖的重要标志物之一, 与组织学分级呈正相关, 可用于预测EC患者的临床结局, 有希望成为癌症治疗的靶点^[3]。突变型P53不能很好的控制细胞凋亡和DNA修复, 在细胞核内过度积聚, 进而导致EC进展^[4]。但Ki-67、P53均需在术后病检中获得, 结果相对滞后, 因此探索术前评估EC患者预后的检查方法就显得十分重要。

DWI参数值对I型及II型EC的鉴别诊断价值, DWI可以直观地显示由于组织细胞密度、细胞膜完整性和流体粘度的变化而导致的水分子运动的变化^[5]。高级别肿瘤与低级别肿瘤相比, 细胞增殖旺盛, 致使细胞外间隙减小, 加上核浆比高及密集生物膜的限制, 导致高级别肿瘤水分子扩散显著抑制, ADC值降低^[9]。Yue^[10]等人的研究表明DWI可应用于子宫内膜癌的病理分级的评估, G0、G1、G2、G3组间的ADC值逐渐减小, G0/G1组间ADC值无统计学差异, 其余各组间ADC值差异均有统计学意义。

本研究对两型EC的ADC值进行了分析, 发现ADC值在I型及II型EC中差异有统计学意义, II型EC较I型EC的ADC值降低, 其可能的原因是II型EC的肿瘤细胞增殖速度快、核大且结构致密, 导致细胞外间隙减小, 水分子弥散受限, 进而ADC值下降。Chen^[11]等人研究表明肿瘤ADCmean值、ADCmin值对I型及II型EC具有鉴别诊断价值, 与本研究结果相似, 但Yan^[12]等人则得出了相反的结论, 可能是由于其研究中的II型EC多为癌肉瘤, 癌肉瘤上皮成分及坏死成分多, 可增加肿瘤的ADC值^[13]。本研究进一步采用ROC曲线评价ADC值对鉴别EC不同分型的诊断效能, 得出ADC值截断值为0.835时, 对II型EC的诊断具有较高的准确性。说明ADC值对术前I型及II型EC的鉴别, 特别是II型EC的诊断具有较高的参考价值。

DCE-MRI参数值对I型及II型EC的鉴别诊断价值, DCE-MRI可以获得能够反映组织微循环功能的一系列半定量及定量参数, 如容量转移常数K^{trans}值、速率常数K_{ep}值、血管外细胞外间隙容积分数V_e值^[6]。肿瘤血管与正常人体血管相比有以下特点, 如不受控制的血管生成、异常的血管结构、高血管通透性等。基于以上原因, DCE-MRI的对比剂在肿瘤与正常组织内分布及代谢不同。肿瘤恶性程度越高, 瘤内微血管成熟度较低或因肿瘤细胞破坏血管, 使得微血管壁完整度差, 对比剂更容易外渗透过血管壁。

本研究发现K^{trans}值、K_{ep}值、V_e值在I型及II型EC中差异有统计学意义, II型EC较I型EC的K^{trans}值、K_{ep}值、V_e值均升高, 其原因可能为: 肿瘤的发生、发展与血管生成密切相关, II型EC较I型恶性程度高, 肿瘤新生血管相对丰富, 肿瘤新生血管的特点为: 血管数量多、微循环血容量大; 新生血管结构紊乱、血管内皮细胞幼稚、基底膜减少、渗透性增高^[14], 因此K^{trans}值、K_{ep}值、V_e值均升高。本研究进一步采用ROC曲线评价K^{trans}值、K_{ep}值、V_e值对鉴别EC不同分型的诊断效能, 得出K^{trans}值、K_{ep}值、V_e值的截断值分别为0.500、0.715、0.695时, 特异性均不高, 分别为68.60%、70.60%、66.70%, 而K^{trans}值、K_{ep}值、V_e值的敏感性相对较高, 分别为61.90%、95.20%、81.00%。其中K_{ep}值对应的曲线下面积最大, 诊断效能最高。这提示K_{ep}值和V_e值对II型EC比I型EC诊断的准确率高, 用于术前II型EC的诊断具有更好的应用价值。K^{trans}值截断值为0.500时, 敏感性和特异性均不高, 这提示K^{trans}值作为影像学指标对术前EC的分型参考价值不大。

DWI、DCE-MRI参数值与Ki-67、P53表达的关系, 本课题分析了EC患者中Ki-67、P53的表达情况及与DWI、DCE-MRI参数值的关系, 结果显示DWI、DCE-MRI各参数值与Ki-67、P53的表达间存在一定的关联: Ki-67高表达组较低表达组, 以及P53阳性

组较P53阴性组相比,ADC值降低,DCE-MRI参数值升高,其原因可能是肿瘤细胞增殖,细胞外间隙小,水分子扩散受限,导致ADC值降低^[3];肿瘤血管生长丰富,导致DCE-MRI参数值升高^[15-16]。这提示ADC值、 K^{trans} 值、 K_{ep} 值、 V_e 值对于术前进行EC的预后评估具有一定的参考价值。

本研究仍然存在局限性:第一,ROI勾画时未基于全肿瘤体

积,并不能很好的反应肿瘤整体的异质性。第二,本研究基于传统的EC分型,而分子分型模式使治疗更加精准,各参数与EC分子分型的研究可能有更广阔的前景。

表3 EC患者Ki-67高、低表达组的ADC值、 K^{trans} 值、 K_{ep} 值、 V_e 值的比较

DWI、DCE参数值	Ki-67高表达组	Ki-67低表达组	t/U	P
ADC($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	0.77 $\pm$ 0.06	0.85 $\pm$ 0.08	-4.640	<0.001
$K^{trans}(\text{min}^{-1})$	0.52 $\pm$ 0.16	0.41 $\pm$ 0.17	352.5	0.005
$K_{ep}(\text{min}^{-1})$	0.72 $\pm$ 0.16	0.59 $\pm$ 0.17	3.051	0.003
V_e	0.75 $\pm$ 0.32	0.54 $\pm$ 0.27	2.684	0.009

表4 EC患者P53阳性、阴性组的ADC值、 K^{trans} 值、 K_{ep} 值、 V_e 值的比较

DWI、DCE参数值	P53阳性组	P53阴性组	t/U	P
ADC($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	0.77 $\pm$ 0.06	0.87 $\pm$ 0.07	-6.097	<0.001
$K^{trans}(\text{min}^{-1})$	0.52 $\pm$ 0.16	0.38 $\pm$ 0.15	256.0	0.001
$K_{ep}(\text{min}^{-1})$	0.72 $\pm$ 0.15	0.56 $\pm$ 0.16	4.099	<0.001
V_e	0.75 $\pm$ 0.31	0.48 $\pm$ 0.25	3.592	0.001

表1 I型和II型EC的ADC值、 K^{trans} 值、 K_{ep} 值、 V_e 值的比较

DWI、DCE参数值	I型	II型	t/U	P
ADC($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	0.82 $\pm$ 0.08	0.75 $\pm$ 0.06	3.905	<0.001
$K^{trans}(\text{min}^{-1})$	0.45 $\pm$ 0.15	0.56 $\pm$ 0.18	349.0	0.021
$K_{ep}(\text{min}^{-1})$	0.61 $\pm$ 0.15	0.84 $\pm$ 0.09	-7.782	<0.001
V_e	0.60 $\pm$ 0.26	0.86 $\pm$ 0.36	-3.368	0.001

表2 ADC值、 K^{trans} 值、 K_{ep} 值、 V_e 值对I型和II型EC的ROC曲线分析

DWI、DCE参数值	AUC	界值	敏感性(%)	特异性(%)	P	95%CI
ADC($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	0.735	0.835	47.10	95.20	0.002	0.619-0.850
$K^{trans}(\text{min}^{-1})$	0.674	0.500	61.90	68.60	0.021	0.534-0.815
$K_{ep}(\text{min}^{-1})$	0.891	0.715	95.20	70.60	<0.001	0.818-0.963
V_e	0.739	0.695	81.00	66.70	0.002	0.599-0.878

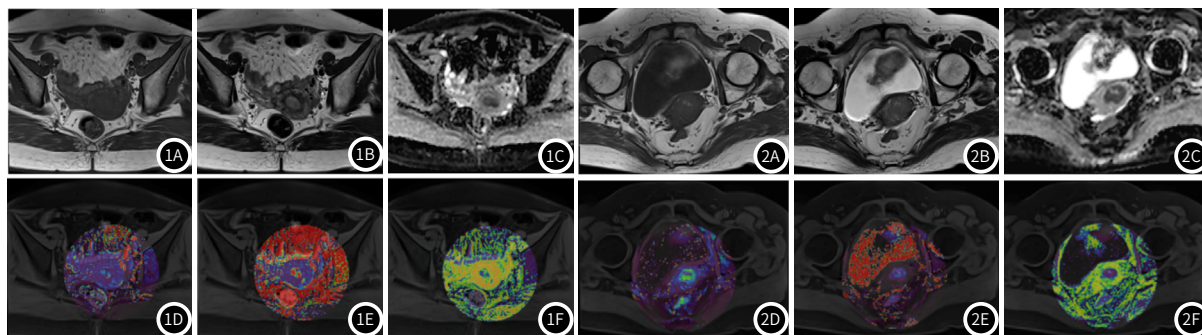


图1 患者女,58岁,I型EC。图1A: T₁WI轴位;图1B: T₂WI轴位;图1C: ADC图轴位;图1D: K^{trans} 伪彩图轴位;图1E: K_{ep} 伪彩图轴位;图1F: V_e 伪彩图轴位。图2 患者女,63岁,II型EC。图2A: T₁WI轴位;图2B: T₂WI轴位;图2C: ADC图轴位;图2D: K^{trans} 伪彩图轴位;图2E: K_{ep} 伪彩图轴位;图2F: V_e 伪彩图轴位。

参考文献

- [1] Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69: 258-279.
- [2] Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 1983, 15: 10-17.
- [3] Petchsila K, Prueksaritanond N, Insin P, et al. Effect of Metformin For Decreasing Proliferative Marker in Women with Endometrial Cancer: A Randomized Double-blind Placebo-Controlled Trial[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2020, 21: 733-741.
- [4] Stavropoulos A, Varras M, Vasilakaki T, et al. Expression of anti-apoptotic protein survivin in human endometrial carcinoma: Clinical and pathological associations as a separate factor and in combination with concomitant PTEN and p53 expression[J]. Oncol Lett, 2020, 20: 1033-1054.
- [5] 孙海涛, 翟跃杰, 黄勇华. DWI及其ADC值对直肠癌病理分级分型的诊断价值研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20: 156-158+179.
- [6] 王新宇, 郑玉明, 王升. DCE-MRI定量参数鉴别诊断外周带早期前列腺癌与前列腺炎价值探讨[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19: 141-143.
- [7] 薛鹏. DWI联合MRI动态增强扫描在诊断子宫内膜癌中的价值分析[J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28(5): 3.
- [8] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫内膜癌诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34: 880-886.
- [9] Messina C, Bignone R, Bruno A, et al. Diffusion-Weighted Imaging in Oncology: An Update[J]. Cancers (Basel), 2020, 12.
- [10] Yue W, Meng N, Wang J, et al. Comparative analysis of the value of diffusion kurtosis imaging and diffusion-weighted imaging in

evaluating the histological features of endometrial cancer[J]. Cancer Imaging, 2019, 19: 9.

- [11] Chen J, Fan W, Gu H, et al. The value of the apparent diffusion coefficient in differentiating type II from type I endometrial carcinoma[J]. Acta Radiol, 2021, 62: 959-965.
- [12] Yan BC, Xiao ML, Li Y, et al. The diagnostic performance of ADC value for tumor grade, deep myometrial invasion and lymphovascular space invasion in endometrial cancer: a meta-analysis[J]. Acta Radiol, 2019: 284185119841988.
- [13] Takeuchi M, Matsuzaki K, Uehara H, et al. Pathologies of the uterine endometrial cavity: usual and unusual manifestations and pitfalls on magnetic resonance imaging[J]. Eur Radiol, 2005, 15: 2244-2255.
- [14] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications[J]. N Engl J Med, 1971, 285: 1182-1186.
- [15] Ding Y, Wu L, Zhuang X, et al. The direct miR-874-3p-target FAM84A promotes tumor development in papillary thyroid cancer[J]. Mol Oncol, 2021, 15: 1597-1614.
- [16] Kreipe H. Ki67: biological intertumor variance versus variance of assay[J]. Pathologie, 2018, 39: 272-277.

(收稿日期: 2022-04-18)

(校对编辑: 姚丽娜)