

前列腺癌骨转移经直肠造影参数与ki67表达的相关性研究

刘国辉¹, 红 华², 王雅丽²

(1. 内蒙古妇幼保健院 超声医学科, 内蒙古 呼和浩特 010020; 2. 内蒙古自治区人民医院 超声医学科)

摘要: **目的:** 探讨前列腺癌骨转移经直肠超声造影参数与ki67表达的相关性。 **方法:** 选取临床确诊的93例前列腺癌病人, 均行经直肠超声、超声造影及超声引导下前列腺穿刺活检病理证实, 检测ki67蛋白免疫组化表达情况, 据病理及骨扫描检查结果分为前列腺癌非骨转移(NBM)组及骨转移(BM)组, 比较两组经直肠超声造影参数、病理 Gleason 分级与ki67表达的相关性。 **结果:** 93例病人中前列腺癌非骨转移57例, 骨转移36例; 免疫组化结果: ki67 阴性、弱阳性、阳性及以上表达两组比较有差别 ($P < 0.001$), BM组ki67阳性及以上表达人数高于NBM组 ($P < 0.05$); BM组造影参数PI、AUC高于NBM组, IHT低于NBM组 ($P < 0.05$); 参数PI、AUC与ki67表达呈正相关 ($r = 0.615, P < 0.001, r = 0.776, P < 0.001$); 随着 Gleason 评分等级增加, 骨转移人数占比上升, 63.9% (23/36) 集中于病理分级4~5级, 而68.4% (39/57) 的NBM集中于1~3级 ($P < 0.001$); 且ki67阳性及以上表达病人人数随病理分级的增加占比较明显上升, 94.5% (19/21) 集中于4~5级, ($P < 0.001$), 病理分级与ki67表达呈正相关 ($r = 0.638, P < 0.001$)。 **结论:** 前列腺经直肠超声造影参数结合ki67表达能够反映前列腺癌的细胞增殖能力及侵袭性, 为前列腺癌骨转移的诊断、治疗及预后评估提供更多有价值的信息。

关键词: 前列腺癌; 骨转移; 超声造影; ki67

中图分类号: R69

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2020)05-0468-06

CORRELATION BETWEEN PARAMETERS OF TRANSRECTAL RADIOGRAPHY AND EXPRESSION OF ki67 IN PROSTATE CANCER WITH BONE METASTASIS

LIU Guo-hui, HONG Hua, WANG Ya-li

(Department of Ultrasound Medicine, Inner Mongolia Maternal and Child Health Care Hospital, Hohhot 010020 China)

Abstract: Objective: To investigate the correlation between transrectal ultrasound contrast parameters and expression of ki67 in prostate cancer bone metastases. **Methods:** Ninety-three clinically diagnosed patients with prostate cancer were selected and confirmed by pathological examination of prostate biopsy under rectal ultrasound, ultrasound contrast and ultrasound guidance. The immunohistochemical expression of ki67 protein was detected. According to the pathology and bone scan results, it was divided into non-bone prostate cancer in the metastasis (NBM) group and bone metastasis (BM) group, the correlation between transrectal ultrasound contrast parameters, pathological Gleason grade and ki67 expression was compared between the two groups. **Results:** Among 93 patients, there were 57 cases of non-bone metastasis of prostate cancer and 36 cases of bone metastasis; immunohistochemical results: ki67 negative, weak positive, positive and above expressions were different between the two groups ($P < 0.001$), ki67 positive and above in the BM group The number of expressions was higher than that in the NBM group ($P < 0.05$); the imaging parameters PI and AUC in the BM group were higher than those in the NBM group, and the IHT was lower than the NBM group ($P < 0.05$); the parameters PI and AUC were positively correlated with the expression of ki67 ($r = 0.615, P < 0.001, r = 0.776, P < 0.001$); with the increase of Gleason score level, the proportion of bone metastases increased, 63.9% (23/36) concentrat-

收稿日期: 2020-06-29; 修回日期: 2020-08-24

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2015MS08141)

作者简介: 刘国辉(1976-), 男, 蒙古族, 内蒙古妇幼保健院超声医学科副主任医师。

通信作者: 红华, 主任医师, 硕士研究生导师, E-mail: 6622306hong@163.com 内蒙古自治区人民医院超声医学科, 010017

ed on pathological grade 4–5, and 68.4% (39/57) Of NBMs were concentrated in grades 1 to 3 ($P < 0.001$); and the number of patients with ki67 positive expression and above increased significantly with the increase of pathological grade, 94.5% (19/21) concentrated in grades 4 to 5, ($P < 0.001$), the pathological grade was positively correlated with the expression of ki67 ($r = 0.638$, $P < 0.001$). Conclusion: The transrectal ultrasound contrast parameters of prostate combined with ki67 expression can reflect the cell proliferation ability and invasiveness of prostate cancer, and provide more valuable information for the diagnosis, treatment and prognosis evaluation of prostate cancer bone metastasis.

Key words: prostate cancer; bone metastasis; ultrasound contrast; ki67

前列腺癌是男性最好发的恶性肿瘤之一,且其骨转移率高达90%^[1],严重威胁中老年病人的生存质量,早期诊断前列腺癌并发现骨转移对于改善病人预后尤为重要。前列腺癌新生血管的生成与肿瘤发生及转移密切相关^[2],超声造影对癌灶新生血管极为敏感,造影定量参数能客观反映肿瘤血液灌注情况。ki67为一种与细胞分裂及增值有关的核蛋白,其高度表达标志着细胞增殖活越,在前列腺癌组织中表达越强,病人越容易发生远处转移^[3,4]。Gleason 分级与前列腺癌组织的浸润、转移等生物学行为有很大相关性,是前列腺癌重要的预后判断指标之一^[5]。目前对于前列腺癌骨转移经直肠超声造影参数与ki67表达的相关性研究报道较少,本研究旨在探讨前列腺癌及骨转移病人经直肠超声造影参数及病理 Gleason 分级与ki67表达的相关性,以期为前列腺恶性病变的诊断及病人预后的评估提供更多帮助。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 一般资料 选取2018–01~2020–05期间医院泌尿外科经穿刺活检确诊为前列腺癌的病人,纳入标准:(1)所有病人穿刺前均行经直肠前列腺超声造影检查且未进行任何治疗;(2)前列腺超声造影及全身骨扫描结果异常;排除标准:(1)患严重心肺疾病等超声造影禁忌症的病人;(2)同时患其他恶性肿瘤的病人。最终将符合标准的93例病人纳入研究,年龄45~87岁,平均 71.3 ± 7.46 岁,血清PSA水平 $4.21 \sim >100$ ng/mL。收集其超声造影参数、穿刺组织 Gleason 评分及ki67蛋白免疫组化资料。

1.1.2 前列腺癌骨转移确诊标准 (1)前列腺癌诊断明确,骨扫描见异常放射性病灶,除外既往有其他恶性肿瘤及恶性骨病史者;(2)核医学科复查显示既往存在的病灶未消反而进展或数量增多;(3)SPECT/CT见成骨或溶骨性骨破坏。以上3条须同时满足,由两位核医学科主任医师共同分析后作出

诊断。

1.2 仪器与方法

1.2.1 仪器 采用美国 PHILIPS IU22–G4 型超声诊断仪,具备造影功能,内置QLAB分析软件,入选病人仪器参数设定保持一致;5~9MHz经直肠端扫式探头,美国 BARD MAGNUM 自动活检枪及一次性活检针,型号18–20,针长20cm行经直肠超声、超声造影及穿刺活检。采用美国 GE Discovery NM/CT670 型 SPECT/CT 显像仪行全身骨扫描检查。超声造影剂为注射用六氟化硫微泡——声诺维(Sono Vue)。

1.2.2 方法 (1)经直肠超声检查:在超声造影前,全面扫描前列腺,对腺体的一般情况给予初步评估,并在彩色多普勒条件下观察腺体血流情况;(2)超声造影检查:将前列腺最大横切面作为造影观察切面。助手选择病人前臂静脉合适穿刺点建立静脉通道,迅速团注2.4mL配置好的声诺维至病人体内,并快速推注5mL0.9%氯化钠溶液,同时按下计时按钮,连续观察前列腺显影情况至造影剂完全消退,存储动态图像;采用QLAB软件选择前列腺最大横切面异常增强区域作为病灶感兴趣区(异常增强区域界定标准:以病灶周围前列腺实质的增强水平为参照,将病灶增强模式分为:高增强、等增强、低增强和无增强)分析病灶时间–强度曲线(TIC),拟合并得出造影参数:上升时间(RT)、峰值强度(PI)、强度降半时间(IHT)、达峰时间(TTP)、曲线下面积(AUC)、平均渡越时间(MTT)、上升支斜率(WIS);(3)经直肠超声引导前列腺穿刺活检:系统12点穿刺法于前列腺左右叶底、中、尖各2针进行穿刺,于造影异常增强区域加穿1~2针并做额外标记,固定组织条送病理,得出 Gleason 评分及免疫组化ki67表达结果。据穿刺病理及骨扫描结果分为前列腺癌骨转移(BM)组及非骨转移(NBM)组;(4)Gleason 评分分级标准:据2016版WHO前列腺癌分类指南^[6]分为5级:1级 ≤ 6 分、2级3+4分、3级4+3分、4级8分、5级9~10分;(5)免疫组化ki67表达分组:ki67表达阳性即染色后见黄色、棕黄色、棕褐色颗粒,否则为阴性或未表达(见表1)。

表1 ki67 蛋白分级标准^[7]
Tab.1 Grading standard of ki67 protein

级别	阴性(-)	弱阳性(+)	阳性(++)	强阳性(+++)
阳性细胞数%	<5%	5% ~ 25%	26% ~ 50%	>50%

注:本研究中ki67强阳性表达病人仅有1例,因此将其与阳性表达合并为阳性及以上表达

1.3 统计学分析

所有分析采用SPSS 21.0软件,计量资料采用均数±标准差描述,采用t检验比较;非正态分布计量资料采用中位数(四分位间距)描述,组间比较采用Mann-Whitney U非参数检验;计数资料采用例数(构成比)描述,组间比较采用卡方检验或趋势卡方检验;相关性分析采用Spearman秩相关检验。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P\leq 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 前列腺穿刺病理、骨扫描及临床资料结果

93例前列腺癌病人非骨转移57例(NBM组),骨转移36例(BM组),BM组PSA高于NBM组($P<0.001$);病人年龄、前列腺体积两组比较无差异($P>0.05$)(见表2)。

表2 前列腺穿刺病理、骨扫描及临床资料结果($n, \bar{x} \pm s$)
Tab.2 Results of prostate puncture pathology, bone scan and clinical data($n, \bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄	PSA	前列腺体积
NBM组	57	72.25 ± 7.88	36.73(20.87~61.88)	60.75(42.21~73.07)
BM组	36	70.69 ± 7.03	100.00(99.70~100.00)	47.08(35.79~62.09)
t/Z值		0.964	5.71	1.956
P值		0.338	<0.001	0.051

2.2 两组ki67蛋白表达情况

免疫组化结果显示,ki67阴性、弱阳性、阳性及

以上表达两组比较有差别($P<0.001$),BM组ki67阳性及以上表达人数高于NBM组($P<0.05$)(见表3)。

表3 两组ki67蛋白表达情况($n, \%$)
Tab.3 Expression of ki67 protein in two groups($n, \%$)

组别	n	阴性	弱阳性	阳性及以上
NBM组	57	30(52.6)	23(40.4)	4(7.0)
BM组	36	8(22.2)	11(30.6)	17(47.2)a
χ^2			93.000	
P			<0.001	

注:a与NBM组比较, $P<0.05$

2.3 两组经直肠超声造影参数情况比较

BM组造影参数PI、AUC高于NBM组,IHT低于

NBM组($P<0.05$);RT、MTT、WIS、TTP两组比较无差别($P>0.05$)(见表4)。

表4 两组经直肠超声造影参数情况比较
Tab.4 Comparison of the parameters of transrectal ultrasound contrast between the two groups

参数	NBM组	BM组	Z	P
RT	6.32(5.08~9.64)	6.87(5.7~9.67)	1.12	0.263
PI	7.78(6.02~10.29)	10.95(7.93~13.29)	2.765	0.006
MTT	26.75(20.29~35.91)	26.15(15.64~35.17)	0.773	0.44
AUC	410.5(271.15~561.08)	711.09(520.19~1041.71)	4.074	<0.001
IHT	39.29(28.1~54.05)	31.47(24.65~35.05)	3.175	0.001
WIS	1.3(0.76~1.85)	1.43(0.8~1.86)	0.197	0.844
TTP	24.38(20.81~30.63)	24.81(21.47~29.03)	0.331	0.74

2.4 超声造影参数与ki67表达相关性分析

造影参数PI、AUC与ki67表达呈正相关($r=$

$0.615, P<0.001, r=0.776, P<0.001$)(见表5)。

表5 超声造影参数与ki67表达相关性分析

Tab.5 Correlation analysis of ultrasound contrast parameters and ki67 expression

	RT	PI	MTT	AUC	IHT	WIS	TTP
r	0.082	0.615	0.172	0.776	0.192	0.180	-0.043
P	0.437	<0.001	0.100	<0.001	0.066	0.085	0.679

2.5 前列腺恶性病变病理分级情况比较

随着 Gleason 评分等级增加,骨转移人数占比上升,63.9%(23/36)集中于病理分级4~5级,而68.4%(39/57)的NBM集中于1~3级($P<0.001$)(见表6)。

表6 前列腺恶性病变病理分级情况比较($n, \%$)

Tab.6 Comparison of pathological grade of prostate malignant lesions($n, \%$)

组别	NBM	BM	χ^2 趋势	P
1级	13(22.8)	1(2.8)	15.833	<0.001
2级	11(19.3)	4(11.1)		
3级	15(26.3)	8(22.2)		
4级	12(21.1)	6(16.7)		
5级	6(10.5)	17(47.2)		

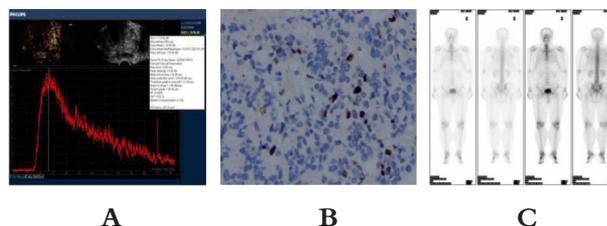
2.6 前列腺恶性病变病理分级与不同ki67表达相关性分析

随着 Gleason 评分等级增加,ki67弱阳性表达病人人数占比上升,而阳性及以上表达病人人数占比明显上升,94.5%(19/21)集中于病理分级4~5级($P<0.001$),病理分级与ki67表达呈正相关($r=0.638, P<0.001$)(见表7)。

表7 前列腺恶性病变病理分级与不同ki67表达相关性分析

Tab.7 Correlation analysis of pathological grade of prostate malignant lesions and different ki67 expressions

组别	阴性	弱阳性	阳性及以上
1级	12(31.6)	2(5.9)	0(0.0)
2级	9(23.7)	5(14.7)	1(4.8)
3级	12(31.6)	10(29.4)	1(4.8)
4级	4(10.5)	9(26.5)	5(23.8)
5级	1(2.6)	8(23.5)	14(66.7)
χ^2 趋势		36.876	
P		<0.001	
r		0.638	
P		<0.001	

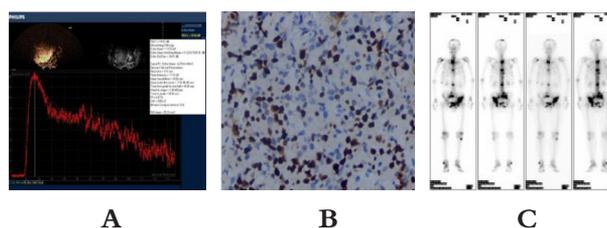


A. 经直肠超声造影时间-强度曲线,造影参数PI: 7.45 dB, AUC: 596.11 dBs; B. 免疫组化染色显示ki67弱阳性表达: 5% ~ 10% ($\times 200$); C. 全身骨扫描骨骼显像清晰、左右对称,未见放射性异常浓聚影。Gleason评分2级(3+4)

A. Time intensity curve of transrectal contrast-enhanced ultrasound, contrast parameters PI: 7.45 dB, AUC: 596.11 dBs; B. Immunohistochemical staining showed weak positive expression of Ki67: 5% ~ 10% ($\times 200$); C. Whole body bone scan, bone imaging clear, left and right symmetry, no abnormal radioactive concentration. Gleason score was 2 (3 + 4)

图1 前列腺癌非骨转移病人超声造影异常增强区时间-强度曲线、免疫组化及全身骨扫描图

Fig.1 Time intensity curve, immunohistochemistry and whole body bone scan in patients with prostate cancer with non bone metastasis



A. 经直肠超声造影时间-强度曲线,造影参数PI: 13.24 dB, AUC: 954.18dBs; B. 免疫组化染色显示ki67阳性表达: 20% ~ 30% ($\times 200$); C. 全身骨扫描见多发放射性异常浓聚影。Gleason评分5级(4+5)

A. The time intensity curve of transrectal contrast-enhanced ultrasound, contrast parameters PI: 13.24 dB, AUC: 954.18dBs; B. Immunohistochemical staining showed Ki67 positive expression: 20% ~ 30% ($\times 200$); C. Multiple abnormal radioactive concentration in whole body bone scan. Gleason score was 5 (4 + 5)

图2 前列腺癌骨转移病人超声造影异常增强区时间-强度曲线、免疫组化及全身骨扫描图

Fig.2 Time intensity curve, immunohistochemistry and whole body bone scan in patients with bone metastasis of prostate cancer

3 讨论

前列腺癌为全球高发健康问题,对其进行有效的评估并能够及早发现骨转移从而尽快实现病人的个体化、合理性治疗一直是临床工作的重点,但由于前列腺癌的异质性,影响病人预后的因素众多,主要包括年龄、临床分期、Gleason评分、PSA、C反应蛋白等^[8,9]。而国内外学者相继报道^[10,11],免疫组化指标 ki67 为广泛应用于预测前列腺癌预后的生物标志物,可为病情的准确评估提供更多支持。

ki67 是一种与细胞增殖相关的核蛋白,其表达程度可用来反映前列腺肿瘤侵袭性,值越高,肿瘤细胞增殖越活跃,侵袭性越强,癌灶越容易出现局部浸润、复发及远处转移。有文献报道^[12],随着 ki67 指数不断增高,前列腺癌病人死亡风险增加,预后越差,直到随访结束,ki67 表达强阳性者均已死亡。本研究中,93 例病例免疫组化结果显示,ki67 阴性、弱阳性、阳性及以上表达 NBM 组与 BM 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.001$),BM 组 ki67 阳性及以上表达人数高于 NBM 组 ($P < 0.05$),说明骨转移病人的 ki67 蛋白表达能力更强,肿瘤恶性程度与 ki67 表达水平具有一致性。

超声造影是利用造影剂灌注敏感显示与前列腺癌发生发展相关的新生微血管的一门技术,分析病灶时间-强度曲线所得造影参数可定量评估前列腺恶性病变的血供情况,提高了诊断准确性。相关研究表明^[13],量化参数中 RT 和 PI 在病灶与正常组织间差异较大,分析其差别有利于对疾病做出正确判断。另有报道^[14],7 个造影参数中 5 个前列腺良恶性疾病比较差异有统计学意义。本研究结果显示,BM 组造影参数 PI、AUC 高于 NBM 组,IHT 低于 NBM 组 ($P < 0.05$);PI 即造影剂微泡到达峰值的强度,值越高表示微泡进入前列腺肿瘤血管床的数量越多,AUC 即造影剂的灌注量及排空量,值越高表示一定时间内该区域的造影剂灌注量越多,说明前列腺癌骨转移病人比非骨转移病人的病灶内存在更多新生血管,肿瘤异型性更明显,需要形成更多新生血管进行营养物质交换以维持其增殖与扩散。IHT 即造影剂由峰值下降至一半所需的时间,值越小,表示微泡代谢时间越短,说明骨转移病人病灶内造影剂“快进快出”更明显,肿瘤恶性度更高。新生微血管的大量生成为前列腺癌提供营养支持的同时,也在癌细胞与造血微环境间形成血行通路,使其更容易定植于骨。此外,有学者发现^[15]ki67 与肿瘤区域

血管分布的密度呈正相关,于是本研究将造影参数与 ki67 表达做相关性分析,结果显示参数 PI、AUC 与 ki67 表达呈正相关 ($r = 0.615, P < 0.001; r = 0.776, P < 0.001$),即随着 ki67 蛋白表达增加,参数 PI、AUC 呈上升趋势,说明部分造影定量参数所代表的血流灌注特征与前列腺恶性肿瘤细胞增殖程度相一致,因此可利用超声造影参数初步判断前列腺肿瘤的增殖能力。

Gleason 评分不仅可衡量前列腺癌细胞的分化程度,也是评估病人预后最重要的独立指标,分值越高肿瘤恶性程度及转移风险越高,提示预后不良。本研究结果显示,随着 Gleason 等级增加,骨转移人数占比上升,63.9% (23/36) 集中于病理分级 4~5 级,而 68.4% (39/57) 的 NBM 集中于 1~3 级 ($P < 0.001$),表明大多数骨转移性前列腺癌来自于高级别恶性肿瘤。此外,本研究将前列腺恶性病变病理分级与不同 ki67 表达做了相关性分析,结果显示随着病理等级增加,ki67 弱阳性表达病人人数占比上升,而阳性及以上表达病人人数占比明显上升,94.5% (19/21) 集中于病理分级 4~5 级, ($P < 0.001$),且病理分级与 ki67 表达呈正相关 ($r = 0.638, P < 0.001$),即随着 ki67 表达增加,前列腺肿瘤细胞增殖能力增强,恶性度增加,癌组织病理等级上升,疾病危险性增加,患者预后不良,因此增殖性标记物 ki67 可作为预测前列腺癌病人预后情况的又一有效指标。

不足之处:本研究中 BM 组造影参数 IHT 低于 NBM 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),但在做造影参数与 ki67 表达相关性分析时结果显示其与 ki67 未呈现相关性,可能由于本实验样本量较少,结果仍需多中心大样本研究加以验证。

综上所述,前列腺经直肠超声造影参数结合 ki67 表达能够反映前列腺癌骨转移的细胞增殖能力及侵袭性,为前列腺癌的诊断、治疗及预后评估提供更多有价值的信息。

参考文献

- [1]郭阳,尹桂秀.ADC、PSA 联合 Gleason 评分预测前列腺癌骨转移的价值[J].中华男科学杂志,2020;26(3):280-284
- [2]Lee J L, Park S H, Koh S J, et al. Effectiveness and safety of cabazitaxel plus prednisolone chemotherapy for metastatic castration-resistant prostatic carcinoma:data on Korean patients obtained by the cabazitaxel compassionate-use program[J]. Cancer Chemotherapy & Pharmacology,2014;74(5):1005-1013

(下转第 479 页)

- [4]魏晏平,李智贤,曾健,等.常规超声结合弹性成像对三阴性乳腺癌的诊断价值[J].中国超声医学杂志,2012;28(6):508-510
- [5]毛锡金,冯艳,曹新山,等.三阴性乳腺癌临床病理及影像学征象分析[J].临床放射学杂志,2014;33(4):503-508
- [6]黄小莉,黄向红,王小燕,等.三阴性乳腺癌与非三阴性乳腺癌的超声造影特征探讨[J].中国超声医学杂志,2016;32(09):844-847
- [7]Hammersley S,Savannah C,Partridge G,et al.Management of high-risk breast lesions found on mammogram or ultrasound: the value of contrast-enhanced MRI to exclude malignancy[J].Clinical Imaging,2018;49(22):174-180
- [8]丁波,李秀兰,肖艳,等.乳腺癌超声造影血流动力学参数与VEGF、Flk-(-1)/KDR表达相关性研究[J].中国CT和MRI杂志,2018;16(09):47-50
- [9]陈慧琪,郭顺华,过新民.乳腺癌超声征象与分子分型相关性分析[J].中国超声医学杂志,2015;31(6):498-500
- [10]Tan LI,Qin H,Piao Y,et al. ExPpression and clinicalsignificance of MTDH and VEGF in triPle-negative breast canaer[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2015;37(11):827-832
- [11]Park Y, Sungheon G, Kim Min Jung. Diffusional kurtosis imaging for differentiation of additional susPicious lesions on PreoPerative breast MRI of Patients with known breast cancer [J]. Magnetic resonance imaging, 2019;62(23):199-208
- [12]David C, Gorane S, Orlando M, et al. Quantitative Ultrasound Image Analysis of Axillary LymPh nodes to Diagnose Metastatic Involvement in Breast Cancer[J].Ultrasound in Medicine & Biology, 2019;03(11)170-179
- [13]张策.超声造影参数与乳腺癌病灶内癌基因表达、细胞增殖活力的相关性[J].海南医学院学报,2017;23(22):3128-3131
- [14]黄琼,华山,石颖芳.三阴性乳腺癌超声征象与临床特征的关系研究[J].中国医学创新,2018;15(33):40-43
- [15]唐蕾,黄芸谦,陈曼.超声造影灌注峰值强度在乳腺癌术前诊断中的作用[J].肿瘤影像学,2018;27(03):169-172

(上接第472页)

- [3]张振刚.前列腺癌组织中Ki-67的表达在临床中的应用现状[J].世界最新医学信息文摘,2017;48(52):64-65
- [4] Fisher G, Yang Z H, Kudahetti S, et al. Prognostic value of Ki-67 for prostate cancer death in a conservatively managed cohort[J]. British journal of cancer.2013;108(2):271-276
- [5]宋震宇,胡华,刘勇,等.前列腺癌ADC值与Gleason评分及Ki-67、P53蛋白表达的相关性[J].中国医学影像技术,2019;35(02):236-239
- [6] Peter A H, Holger M, Antonio L C, et al. 2016年WHO泌尿系统和男性生殖器官肿瘤分类指南——第二部分:前列腺和膀胱肿瘤[J].影像诊断与介入放射学,2018;27(02):53-60
- [7]姜文彬,任甫.乳腺浸润性导管癌超声征象与生物学指标相关性的研究[J].中国临床医学影像杂志,2017;2(2):89-94
- [8] Jang W S, Yoon C Y, Kim K H, et al. Prognostic significance of vas deferens invasion after radical prostatectomy in patients with pathological stage T3b prostate cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2017;24(4):1143-1149
- [9] Arthur R, Williams R, Garmo H, et al. Serum inflammatory markers in relation to prostate cancer severity and death in the Swedish AMORIS study[J].Int J Cancer, 2018; 142 (11):2254-2262
- [10]张家伟,赵莹莹,黄婷,等.前列腺癌扩散加权成像、动态对比增强MRI参数与Ki-67蛋白表达的相关性.中国医学影像学杂志,2019;27(3):216-220
- [11] Richardsen E, Andersen S, Al-Saad S, et al. Evaluation of the proliferation marker Ki-67 in a large prostatectomy cohort[J]. PLoS One, 2017;12(11):1-13
- [12]黄婷,刘佳佳,张家伟,等.Ki67在预测前列腺癌预后中的作用[J].中华男科学杂志,2019;25(12):1088-1092
- [13] Maxeiner A, Fischer T, Schwabe J, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) and Quantitative Perfusion Analysis in Patients with Suspicion for Prostate Cancer[J]. Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound, 2019;40(3):340-348
- [14]吴成爱,刘聪雅,杨永生,等.前列腺癌经直肠超声造影定量参数及分化程度与微血管密度相关性的初步研究[J].中华超声影像学杂志,2015;24(10):865-868
- [15]Zurrida S, Bagnardi V, Curigliano G, et al. High Ki67 predicts unfavourable outcomes in early breast cancer patients with a clinically clear axilla who do not receive axillary dissection or axillary radiotherapy[J].Eur J Cancer,2013;49:3083-3092