

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.14.036

血清 HE4、VEGF、MCP-1 及 CCL20 与乳腺癌患者保乳术后局部复发的关系研究 *

罗 洁 刘世伟 张蒲蓉 张剑辉 牟鹄贤 夏 莉 冉 冉 张 欣 徐 佳[△]

(电子科技大学医学院附属肿瘤医院·四川省肿瘤医院乳腺外科中心 四川 成都 610041)

摘要 目的:探讨血清人附睾蛋白 4(HE4)、血管内皮生长因子(VEGF)、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)及 CC 趋化因子配体 20(CCL20)与乳腺癌患者保乳术后局部复发的关系。**方法:**选择 2015 年 7 月~2018 年 7 月期间本院收治的乳腺癌患者 312 例作为研究对象,均符合保乳手术指征,成功实施乳腺癌保乳术,所有患者均随访 3 年。检测两组血清 HE4、VEGF、MCP-1、CCL20 水平情况,单因素及多因素 Logistic 回归分析影响术后局部复发的因素。使用受试者工作特征(ROC)曲线分析 HE4、VEGF、MCP-1、CCL20 水平单独及联合检测对保乳术后局部复发的预测价值。**结果:**随访过程中失访 6 例,剩余的 306 例患者根据随访结果,分为局部复发组 27 例、无局部复发组 279 例,局部复发率为 8.82%。局部复发组的血清 HE4、VEGF、MCP-1、CCL20 水平均高于无局部复发组($P<0.05$)。单因素分析结果显示,乳腺癌患者保乳术后局部复发与年龄、淋巴结转移、切缘状态、人表皮生长因子受体 2(Her-2)、细胞增殖相关抗原(Ki-67)、术后规范化疗、术后足程放疗有关($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示术后规范化疗、年龄偏高、术后足程放疗是保乳术后局部复发的保护因素,HE4、VEGF、MCP-1、CCL20 水平偏高,切缘状态、Her-2、Ki-67 阳性以及淋巴结转移是保乳术后局部复发的危险因素($P<0.05$)。HE4、VEGF、MCP-1、CCL20 联合应用预测乳腺癌患者保乳术后局部复发的效能高于单一指标应用。**结论:**乳腺癌保乳术后局部复发患者体内 HE4、VEGF、MCP-1、CCL20 水平高表达,四指标联合检测可辅助预测保乳术后局部复发。且乳腺癌患者保乳术后复发还受到切缘状态、Her-2、Ki-67 等多种因素的影响。

关键词:HE4;VEGF;MCP-1;CCL20;乳腺癌;保乳术;局部复发;影响因素

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)14-2778-06

Relationship Study between Serum HE4, VEGF, MCP-1, CCL20 and Local Recurrence after Breast Conserving Surgery in Breast Cancer Patients*

LUO Jie, LIU Shi-wei, ZHANG Pu-rong, ZHANG Jian-hui, MOU E-xian, XIA Li, RAN Ran, ZHANG Xin, XU Jia[△]

(Breast Surgery Center, Affiliated Cancer Hospital of Medical College of University of Electronic Science and Technology

·Sichuan Cancer Hospital, Chengdu, Sichuan, 610041, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum epididymal protein 4 (HE4), vascular endothelial growth factor (VEGF), monocyte chemoattractant factor -1 (MCP-1) and CC chemokine ligand 20 (CCL20) and local recurrence after breast conserving surgery in breast cancer patients. **Methods:** 312 cases of breast cancer who were admitted in our hospital from July 2015 to July 2018 were selected as the research objects, all of them were in conformity with the indications of breast conserving surgery. Breast conserving surgery was successfully carried out. All patients were followed up for 3 years. The serum HE4, VEGF, MCP-1 and CCL20 levels in the two groups were detected, and the factors affecting postoperative local recurrence were analyzed by univariate and multivariate Logistic regression. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of HE4, VEGF, MCP-1 and CCL20 levels alone and in combination for local recurrence after breast conserving surgery. **Results:** During the follow-up, 6 cases were lost. According to the follow-up results, the remaining 306 patients were divided into 27 cases in the local recurrence group and 279 cases in the non local recurrence group. The local recurrence rate was 8.82%. The serum HE4, VEGF, MCP-1 and CCL20 levels in the local recurrence group were higher than those in the non local recurrence group ($P<0.05$). Univariate analysis showed that the local recurrence of breast cancer patients after breast conserving surgery was related to age, lymph node metastasis, cutting edge status, human epidermal growth factor receptor 2 (Her-2), cell proliferation associated antigen (Ki-67), postoperative standardized chemotherapy and postoperative full range radiotherapy ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the postoperative standardized chemotherapy, high age, postoperative full range radiotherapy were the protective factors for local recurrence of breast cancer patients after breast conserving surgery, and the HE4, VEGF, MCP-1 and CCL20 levels were high, the cutting edge status, Her-2, Ki-67 positive and lymph node metastasis were the risk factors for local recurrence of breast cancer patients after breast

* 基金项目:四川省科技计划项目(2020YJ0180)

作者简介:罗洁(1997-),女,硕士研究生,从事乳腺癌综合治疗方向的研究,E-mail:luojie19971020@163.com

△ 通讯作者:徐佳(1985-),男,博士,副主任医师,从事乳腺癌综合治疗方向的研究,E-mail:xujia618@163.com

(收稿日期:2022-03-06 接受日期:2022-03-28)

conserving surgery, ($P < 0.05$). The efficacy of HE4, VEGF, MCP-1 and CCL20 in predicting local recurrence after breast conserving surgery in breast cancer patients was higher than that of single index. **Conclusion:** The HE4, VEGF, MCP-1 and CCL20 levels are highly expressed in patients with local recurrence after breast conserving surgery for breast cancer. The combined detection of the four indexes can help predict the local recurrence of breast cancer patients after breast conserving surgery. Moreover, the recurrence of breast cancer patients after breast conserving surgery is also affected by many factors, such as the status of the cutting edge status, Her-2, Ki-67, etc.

Key words: HE4; VEGF; MCP-1; CCL20; Breast cancer; Breast conserving surgery; Local recurrence; Influence factors

Chinese Library Classification(CLC): R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)14-2778-06

前言

乳腺癌是中国女性最常见的癌症之一,相关数据显示全球每年新增 120 万例患者,而我国乳腺癌患者年增长率为 2%~3%^[1]。目前,根治性切除术是乳腺癌最常见的手术方式之一,但根治性切除术会切除乳房,影响患者的身体美观度,患者身心均会受到严重影响。而随着医疗水平的提高,乳腺癌的治疗手段逐渐多样化,越来越多的女性要求保留乳房^[2-3],但是,仍有一小部分患者在保乳术后出现局部复发情况,保乳术后局部复发已成为困扰学者们和临床医师的焦点问题之一。血清人附睾蛋白 4(HE4)是常用于筛查早期卵巢癌的肿瘤标志物,有研究证实乳腺癌患者中的 HE4 也呈现异常表达状况^[4],但其对保乳术后局部复发的影响尚不清楚。血管内皮生长因子(VEGF)是一种作用最强和最具特异性的血管生成因子,既往研究证实其在乳腺癌肿瘤组织及血液循环中均有较高表达,考虑其可能参与着保乳术后局部复发的发生、发展^[5]。单核细胞趋化因子-1(MCP-1)为细胞黏附分子,可为肿瘤的发生发展提供炎症环境^[6,7]。CC 趋化因子配体 20(CCL20)是趋化因子家族重要成员之一,可通过促进血管发生、聚集内皮细胞及促进肿瘤细胞侵袭等方式促进肿瘤细胞的增殖及转移^[8,9]。本研究探讨乳腺癌患者保乳术后局部复发的影响因素,以及 HE4、VEGF、CCL20、MCP-1 检测对保乳术后局部复发的预测价值,以期为患者预后评估提供一定的参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2015 年 7 月~2018 年 7 月期间本院收治的乳腺癌患者 312 例作为研究对象,均为女性,年龄 29~50 岁,平均(39.95±4.02)岁;均符合保乳手术指征,成功实施乳腺癌保乳术,所有患者均知情且签署同意书,我院伦理委员会已批准本研究。纳入标准:(1)《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015 版)》^[10],经术后病理组织检查确诊;(2)均为初诊患者,入院之前未进行放化疗等相关治疗;(3)临床资料完整;(4)预计生存期≥3 年。排除标准:(1)合并其他肿瘤;(2)术前伴远处转移;(3)多中心病灶乳腺癌患者;(4)合并重型精神疾病。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均由同一组医师完成乳腺癌保乳术。手术内容包括保留乳房的肿块象限切除术、扩大切除术、腋窝淋巴结清扫,术后依据指南给予辅助化疗、内分泌治疗、放疗、靶向治疗。

1.2.2 HE4、VEGF、MCP-1、CCL20 水平检测 术前采集患者

清晨空腹静脉血 5 mL,经 3200 r/min 的速率离心 12 min,离心 9 min。采用酶联免疫吸附法检测血清 HE4、VEGF、MCP-1、CCL20 水平,检测过程中所用试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.2.3 随访 所有患者均以门诊复查的方式随访 3 年,随访截止日期为 2021 年 7 月 31 日,随访终点为局部复发或随访期满。

1.2.4 局部复发判定方式 术后复查内容包括乳腺 B 型超声、胸部 X 线片、血清乳腺肿瘤标志物检查等,局部复发包括同侧乳腺内的再发、术区局部复发、局部转移,以手术肿块切除或穿刺活检病理确诊。

1.3 资料收集

根据病例资料获取患者的年龄、肿瘤大小(原位癌、直径<2 cm、直径 2~5 cm)、淋巴结转移情况、临床分期、病理分型(原位癌、浸润性非特殊癌、黏液腺癌、髓样癌)、切缘状态、人表皮生长因子受体 2(Her-2)、术后是否规范化疗、细胞增殖相关抗原(Ki-67)、术后足程放疗、雌激素受体(ER)/孕激素受体(PR)、乳腺癌家族史。其中 Her-2、Ki-67、ER、PR 均采用酶联免疫吸附法(试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司)检测。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 24.0 分析数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,实施 t 检验。计数资料以率表示,实施 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者保乳术后局部复发的影响因素。HE4、VEGF、MCP-1、CCL20 水平对乳腺癌患者保乳术后局部复发的预测价值使用受试者工作特征(ROC)曲线分析,检验标准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 随访结果及局部复发率

随访过程中失访 6 例,剩余的 306 例患者根据随访结果,分为局部复发组 27 例、无局部复发组 279 例。局部复发率为 8.82%(27/306)。

2.2 两组血清 HE4、VEGF、MCP-1、CCL20 水平对比

局部复发组的血清 HE4、VEGF、MCP-1、CCL20 水平均高于无局部复发组,组间对比有统计学差异($P < 0.05$),见表 1。

2.3 保乳术后局部复发单因素分析

乳腺癌患者保乳术后局部复发与年龄、淋巴结转移、切缘状态、Her-2、Ki-67、术后规范化疗、术后足程放疗有关($P < 0.05$),而与肿瘤大小、临床分期、病理分型、ER/PR、乳腺癌家族史无关($P > 0.05$),见表 2。

2.4 乳腺癌患者保乳术后局部复发多因素 Logistic 回归分析

建立非条件多因素 Logistic 回归分析模型,以保乳术后局

表 1 两组血清 HE4、VEGF、MCP-1、CCL20 水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum HE4, VEGF, MCP-1 and CCL20 levels between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	HE4(pmol/L)	VEGF(ng/L)	MCP-1(pg/mL)	CCL20(pg/mL)
Local recurrence group (n=27)	62.47±5.63	385.39±24.86	65.72±8.36	85.62±7.14
Non local recurrence group (n=279)	41.83±4.92	274.62±23.51	41.28±9.25	61.93±6.58
t	20.545	23.260	13.224	17.729
P	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 乳腺癌患者保乳术后局部复发单因素分析

Table 2 Univariate analysis of local recurrence in breast cancer patients after breast conserving surgery

Factors		Local recurrence group(n=27)	Non local recurrence group(n=279)	χ^2/t	P
Age(years)		33.84±3.41	41.27±4.62	-8.139	0.000
Tumor size	Carcinoma in situ	7(25.93%)	84(30.11%)	0.263	0.878
	Diameter<2cm	9(33.33%)	93(33.33%)		
	Diameter 2~5cm	11(40.74%)	102(36.56%)		
Lymph node metastasis	Yes	18(66.67%)	94(33.69%)	11.536	0.001
	No	9(33.33%)	185(66.31%)		
Clinical stages	0 stage	5(18.52%)	62(22.22%)	0.796	0.853
	I stage	5(18.52%)	66(23.66%)		
	Ila stage	8(29.63%)	72(25.81%)		
	Ilb stage	9(33.33%)	79(28.32%)		
Pathological classification	Carcinoma in situ	7(25.93%)	84(30.11%)	0.328	0.955
	Invasive nonspecific carcinoma	12(44.44%)	124(44.44%)		
	Mucinous adenocarcinoma	6(22.22%)	52(18.64%)		
	Medullary carcinoma	2(7.41%)	19(6.81%)		
Cutting edge status	Negative	7(25.93%)	171(61.29%)	12.653	0.000
	Positive	20(74.07%)	108(38.71%)		
Her-2	Negative	8(29.63%)	163(58.42%)	8.278	0.004
	Positive	19(70.37%)	116(41.58%)		
Ki-67	Negative	9(33.33%)	152(54.48%)	4.416	0.036
	Positive	18(66.67%)	127(45.52%)		
ER/PR	Negative	12(44.44%)	128(45.88%)	0.020	0.886
	Positive	15(55.56%)	151(54.12%)		
Postoperative standardized chemotherapy	Yes	11(40.74%)	173(62.01%)	4.644	0.031
	No	16(59.26%)	106(37.99%)		
Family history of breast cancer	Yes	8(29.63%)	51(18.28%)	2.038	0.153
	No	19(70.37%)	228(81.72%)		
Postoperative full range radiotherapy	Yes	7(25.93%)	196(70.25%)	21.660	0.000
	No	20(74.07%)	83(29.75%)		

部复发为因变量,赋值 0=否,1=复发,以表 1、表 2 中有统计学差异的指标 / 因素为自变量,其中 HE4、VEGF、MCP-1、CCL20、年龄为连续性变量,原值输入,其余赋值如下:淋巴结转移(是=1,否=0)、切缘状态(阳性=1,阴性=0)、Her-2(阳性=1,阴性=0)、Ki-67(阳性=1,阴性=0)、术后规范化疗(否=1,是=0)、术后足程放疗(否=1,是=0),回归过程采用逐步后退

法,设定 $\alpha_{\text{剔除}}=0.10, \alpha_{\text{入选}}=0.05$ 。回归结果:术后规范化疗、年龄偏高、术后足程放疗是保乳术后局部复发的保护因素,HE4、VEGF、MCP-1、CCL20 水平偏高,淋巴结转移,切缘状态、Her-2、Ki-67 阳性是保乳术后局部复发的危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 乳腺癌患者保乳术后局部复发多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of local recurrence in breast cancer patients after breast conserving surgery

Indexes	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 95% confidence interval
Constant	-0.274	0.384	9.351	0.000	-	-
High HE4 level	0.295	0.286	6.349	0.006	1.528	1.046~1.911
High VEGF level	0.318	0.207	12.419	0.000	1.793	1.367~2.271
High MCP-1 level	0.352	0.324	9.508	0.000	1.935	1.501~5.000
High CCL20 level	0.406	0.339	7.313	0.004	1.886	1.439~2.152
Cutting edge status positive	0.426	0.324	12.591	0.000	1.824	1.508~2.224
Her-2 positive	0.537	0.295	10.317	0.000	1.996	1.663~2.371
Ki-67 positive	0.448	0.241	8.324	0.001	2.035	1.829~2.473
Lymph node metastasis	0.391	0.337	13.497	0.000	1.826	1.404~2.241
High age	-0.716	0.416	11.529	0.000	0.429	0.219~0.733
Postoperative standardized chemotherapy	-0.638	0.392	9.326	0.000	0.386	0.194~0.702
Postoperative full range radiotherapy	-0.593	0.386	8.522	0.000	0.531	0.238~0.774

2.5 HE4、VEGF、MCP-1、CCL20 检测对保乳术后局部复发的预测价值

进一步探讨血清 HE4、VEGF、MCP-1、CCL20 检测对保乳术后局部复发的预测价值:以复发组为阳性样本($n=27$),以未复发组为阴性样本($n=279$),建立 ROC 预测分析模型。(1)单独应用:4 指标均参考临床实践划分成若干个组段,再以软件拟合之 ROC 曲线读取约登指数最大值点,对应计算理论阈值和各项参数。并按实测样本计算灵敏度、特异度、准确度。(2)联合应用(LogP 模式):基于前述 Logistic 回归结果,建立回归预测

模型: $\text{Log}(P/1-P)$ (联合虚拟指标) $=-0.092+0.424 \times \text{HE4}+0.913 \times \text{VEGF}+0.429 \times \text{MCP-1}+0.634 \times \text{CCL20}$,并参考上述方法^[10]进行 ROC 分析。分析结果显示:四指标单独及联合应用时:ROC-曲线下面积(AUC)(0.95CI)分别为 0.687(0.420~0.961)、0.734(0.530~0.940)、0.697(0.428~0.952)、0.739(0.536~0.921)、0.868(0.793~0.943)。其中联合应用诊断效能较高,AUC 及灵敏度、准确度、特异度均较各单独应用指标有明显提升。见表 4。ROC 分析曲线见图 1。

表 4 HE4、VEGF、MCP-1、CCL20 检测对保乳术后局部复发的预测价值分析之 ROC 结果

Table 4 ROC results of value analysis of HE4, VEGF, MCP-1 and CCL20 in predicting local recurrence after breast conserving surgery

Indexes	AUC(0.95CI)	Threshold	Sensitivity(n/N)	Specificity(n/N)	Jordan index	Accuracy(n/N)
HE4	0.687(0.420~0.961)	50 pmol/L	0.704(19/27)	0.681(190/279)	0.385	0.683(209/306)
VEGF	0.734(0.530~0.940)	300 ng/L	0.741(20/27)	0.731(204/279)	0.472	0.732(224/306)
MCP-1	0.697(0.428~0.952)	50 pg/mL	0.704(19/27)	0.670(187/279)	0.374	0.673(206/306)
CCL20	0.739(0.536~0.921)	70 pg/mL	0.741(20/27)	0.710(198/279)	0.451	0.712(218/306)
Joint application	0.868(0.793~0.943)	-	0.889(24/27)	0.853(238/279)	0.742	0.856(262/306)

3 讨论

随着医疗技术的快速发展,早期乳腺癌的诊断率不断升高,外科手术一直是乳腺癌治疗的主要手段,主要包括乳腺癌根治术和乳腺癌保乳术^[11-13]。大量随机临床试验表明乳腺癌保

乳手术的治疗效果与根治手术无显著差异^[14,15]。故不少患者倾向于选择乳腺癌保乳手术。但现有的临床实践证明^[16],乳腺癌患者保乳术后具有局部复发风险,因此探究其复发的影响因素成为研究热点。现有的临床检测手段如胸部 X 线片^[17]、乳腺 B 型超声^[18]等并不能早期发现复发转移的亚临床期病灶,虽然现

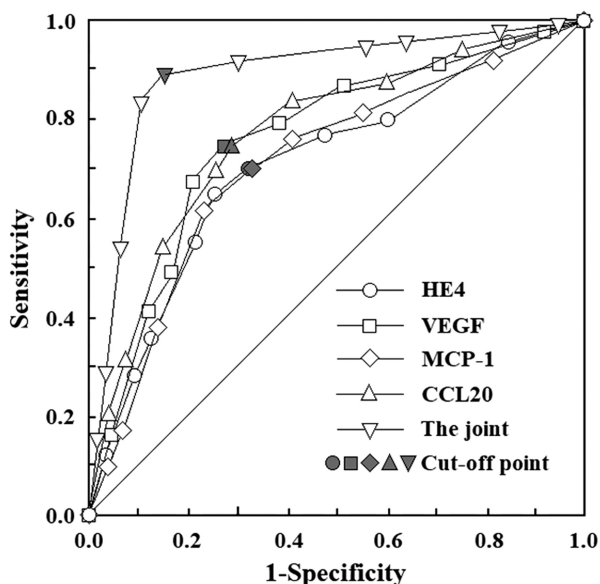


图1 HE4、VEGF、MCP-1、CCL20 检测对保乳术后局部复发的预测价值分析之 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of the predictive value of HE4, VEGF, MCP-1 and CCL20 for local recurrence after breast conserving surgery

如今在检测循环肿瘤细胞及肿瘤相关微小 RNA 已取得不少进展,但临床应用较为受限,因此对常规肿瘤标志物的探讨具有更大的临床价值。

VEGF 能特异地作用于血管内皮细胞,促进其增殖^[19,20]。本研究发现,局部复发组患者 VEGF 水平偏高,且 VEGF 水平过高可增加保乳术后局部复发的风险。主要是因为 VEGF 除了可促进血管生成,帮助增加肿瘤转移通道外,还可刺激血浆蛋白如纤维蛋白的渗出,为肿瘤基质和新生毛细血管网络奠定基础^[21]。HE4 既往常用于卵巢癌的诊断报道中^[22],而有关其在乳腺癌中的应用价值研究甚少,本研究发现,局部复发组的 HE4 水平高于无局部复发组,且 HE4 水平偏高是保乳术后局部复发的危险因素,提示 HE4 可能参与着保乳术后局部复发。HE4 与细胞外蛋白酶抑制剂具有较高的同源性,其在自然免疫中可能产生重要作用,HE4 水平升高可能提示肿瘤恶性程度较高,容易发生癌细胞转移^[23]。MCP-1 为细胞黏附分子,可为肿瘤的发生发展提供炎症环境^[24]。本研究显示,MCP-1 可能参与着保乳术后局部复发的进程。MCP-1 可通过提供炎症环境、诱导局部组织细胞生成 VEGF 并促进血管生成等多种途径来提高保乳术后局部复发风险^[25]。CCL20 属于趋化因子 CC 亚族,参与炎症细胞趋化、肿瘤细胞增殖、转移等生理及病理过程^[26]。本研究也发现,CCL20 过表达可促进保乳术后局部复发的风险增加。既往郭满盈等^[27]人的研究也证实 CCL20 与乳腺癌等恶性肿瘤的侵袭和转移密切相关。

本研究结果显示,存在淋巴结转移可导致乳腺癌术后局部复发风险增加,主要是因为淋巴结转移数往往意味着患者分期晚,病情程度重,肿瘤组织的侵蚀力大,导致术后局部复发风险增加。通常认为手术切缘阳性会影响局部复发率,本次研究也证实切缘阳性是乳腺癌患者保乳术后局部复发的危险因素,但目前国际上关于肿瘤安全切缘问题并没有达成广泛的共识,因此,针对实行保乳手术的患者,应保证足够的切除范围,以降低

术后的复发率。本研究发现,Her-2、Ki-67 阳性是乳腺癌患者保乳术后局部复发的危险因素,可能是因为 Her-2、Ki-67 阳性患者对放疗反应较差,可能影响患者术后的局部病情控制,导致术后复发风险增加^[28]。而术后规范化疗、年龄偏高、术后足程放疗是乳腺癌患者保乳术后局部复发的保护因素。考虑主要是因为以下原因:年龄偏低的患者,其机体代谢程度旺盛,致使残存的肿瘤细胞也处于高活性状态,肿瘤局部复发风险增加,而年龄偏高的患者肿瘤活性相对更低,肿瘤局部复发风险也相对更低^[29]。以往也有研究报道年龄 ≤ 35 岁者的局部复发率为 >35 岁者的 2~3 倍^[30]。因此对年轻患者进行保乳手术应更为慎重,需向患者和家属表明存在的风险。而术后规范化疗、术后足程放疗能够最大限度减少乳腺癌患者体内肿瘤组织的存在,降低复发风险。

ROC 曲线分析显示,HE4、VEGF、MCP-1、CCL20 联合应用预测乳腺癌患者保乳术后局部复发的效能高于单一指标诊断,灵敏度和特异均较高。提示临床可检测患者体内的血清 HE4、VEGF、MCP-1、CCL20 水平,有助于辅助性预测术后复发风险。

综上所述,HE4、VEGF、MCP-1、CCL20 水平偏高,淋巴结转移,切缘状态、Her-2、Ki-67 阳性是保乳术后局部复发的危险因素,而术后规范化疗、年龄偏高、术后足程放疗是乳腺癌患者保乳术后局部复发的保护因素。且 HE4、VEGF、MCP-1、CCL20 联合检测可有效辅助预测乳腺癌保乳术后患者局部复发。

参考文献 (References)

- [1] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791
- [2] Hu Q, Zhong X, Liu X, et al. Resection of primary lesion for patients with metastatic breast cancer: where are we now? [J]. Chin Clin Oncol, 2018, 7(3): 24
- [3] 吴云, 金汉生. 区域切除术和改良根治术治疗乳腺癌疗效比较[J]. 中国现代普通外科进展, 2022, 25(1): 62-64
- [4] Gü ndü z UR, Gunaldi M, Isiksacan N, et al. A new marker for breast cancer diagnosis, human epididymis protein 4: A preliminary study [J]. Mol Clin Oncol, 2016, 5(2): 355-360
- [5] Ran Z, Hou L, Guo H, et al. Expression of VEGF, COX-2 and MMP-9 in breast cancer and their relationship with ultrasound findings[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(9): 4264-4269
- [6] Mulholland BS, Forwood MR, Morrison NA. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1/CCL2) Drives Activation of Bone Remodelling and Skeletal Metastasis [J]. Curr Osteoporos Rep, 2019, 17(6): 538-547
- [7] Yoshimura T. The chemokine MCP-1 (CCL2) in the host interaction with cancer: a foe or ally? [J]. Cell Mol Immunol, 2018, 15 (4): 335-345
- [8] Kadomoto S, Izumi K, Mizokami A. The CCL20-CCR6 Axis in Cancer Progression[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5186
- [9] Kwantwi LB, Wang S, Sheng Y, et al. Multifaceted roles of CCL20 (C-C motif chemokine ligand 20): mechanisms and communication networks in breast cancer progression[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 6923-6934

- [10] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9): 692-754
- [11] 黄正春, 杨枋, 孙智强, 等. 乳腺癌患者改良根治术后生活质量调查及复发转移的影响因素分析 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(5): 984-987, 1000
- [12] Nanda A, Hu J, Hodgkinson S, et al. Oncoplastic breast-conserving surgery for women with primary breast cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 10(10): CD013658
- [13] 刘美宏, 毕洁领, 唐文, 等. 保乳手术与改良根治术治疗 I - II 期乳腺癌患者的疗效及生存状况比较研究 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(14): 2738-2741, 2787
- [14] 厉子杰, 张培, 张薇, 等. 保留乳头乳晕复合体的乳腺癌改良根治术后即时重建的肿瘤学安全性和预后影响因素分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(9): 690-695
- [15] 林明, 王睿琳. 改良根治术与早期乳腺癌保乳手术的疗效及对患者创伤后应激障碍发生的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(3): 475-478
- [16] 付芃. 乳腺癌患者行保乳手术后局部复发原因分析 [J]. 河北医药, 2014, 36(11): 1694-1696
- [17] Yilmaz ZN, Neal CH, Noroozian M, et al. Imaging of breast cancer-related changes after nonsurgical therapy [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2014, 202(3): 675-683
- [18] 绍东. B 型超声诊断乳腺癌腋窝淋巴结转移的价值探析 [J]. 检验医学与临床, 2014, 11(5): 632-633
- [19] Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59(2): 455-467
- [20] Du E, Li X, He S, et al. The critical role of the interplays of EphrinB2/EphB4 and VEGF in the induction of angiogenesis[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(6): 4681-4690
- [21] 刘平贤, 张浩, 王征, 等. ABCG2、VEGF 及 miRNA-23a 与乳腺癌术后同侧锁骨上淋巴结转移的关系 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(11): 1900-1904
- [22] 韩梅, 马明杰, 连俊, 等. 血清 AFP、CEA、CA199、CA125、HE4 联合检测在卵巢癌诊断中的应用价值[J]. 河北医药, 2022, 44(1): 76-78, 82
- [23] Jia LT, Zhang YC, Li J, et al. The role of human epididymis protein 4 in the diagnosis of epithelial ovarian cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2016, 18(3): 233-239
- [24] 唐琴, 丁克保, 施开德, 等. 血清 YKL-40、MCP-1 水平与乳腺癌患者转移和预后的关系[J]. 安徽医药, 2015, 19(9): 1722-1725
- [25] 张保应, 肖建波. 超声引导下胸椎旁阻滞复合全身麻醉对早期乳腺癌改良根治术患者术后血清 MCP-1、IL-6 及 IL-10 水平的影响 [J]. 海南医学院学报, 2018, 24(18): 1683-1687
- [26] Khalid A, Wolfram J, Ferrari I, et al. Recent Advances in Discovering the Role of CCL5 in Metastatic Breast Cancer [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2015, 15(13): 1063-1072
- [27] 郭满盈, 王栋, 王伟明, 等. 趋化因子 CCL20 及其受体 CCR6 在乳腺癌患者外周血中的表达及意义 [J]. 检验医学, 2011, 26(10): 683-685
- [28] 张燕娜, 周易冬, 茅枫, 等. Ki-67 指数、孕激素受体表达、组织学分级和肿瘤大小预测乳腺癌复发风险的价值: 一项连续的队列研究 [J]. 癌症, 2021, 40(6): 250-263
- [29] 李贺, 左婷婷, 曾红梅, 等. 不同年龄女性乳腺癌患者的临床特征及预后分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(1): 126-131
- [30] 谢小军, 刘家利. 乳腺癌保乳手术患者不同年龄段病理特征对比及复发的危险因素分析 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(21): 3169-3171