

基于多模态超声图像特征的 Logistic 回归模型预测三阴性乳腺癌病灶肿瘤浸润淋巴细胞表达的临床价值

孙娜 李明 咎星有 周锋盛 董凤林

摘要 目的 探讨基于多模态超声(包括二维超声、剪切波弹性成像、超声造影及自动乳腺全容积成像)图像特征的 Logistic 回归模型术前预测三阴性乳腺癌(TNBC)病灶肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)表达的临床价值。方法 选取经病理证实的 TNBC 女性患者 99 例,根据 TILs 表达水平将其分为 TILs 低表达组 41 例(TILs 表达水平<20%)和 TILs 高表达组 58 例(TILs 表达水平≥20%),应用二维超声获取病灶形态、方位、边缘、内部回声、后方回声、钙化等特征,剪切波弹性成像检测病灶剪切波速度(SWV),自动乳腺全容积成像获取病灶有无汇聚征、晕环征、导管改变等特征,超声造影获取起始增强时间、增强强度、增强方向、增强模式、局灶性充盈缺损、周围血管征、增强后病变范围等特征。比较两组多模态超声图像特征的差异;应用多因素 Logistic 回归分析筛选预测 TNBC 病灶 TILs 高表达的独立影响因素,并建立回归模型。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析回归模型预测 TNBC 病灶 TILs 高表达的诊断效能。结果 TILs 高表达组二维超声图像特征形态规则、边缘光整、后方回声增强、内部回声不均匀,以及超声造影图像特征高增强、局灶性充盈缺损占比均高于 TILs 低表达组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);两组自动乳腺全容积成像特征及 SWV 比较差异均无统计学意义。多因素 Logistic 回归分析显示,形态规则、边缘光整、后方回声增强、高增强及局灶性充盈缺损均为预测 TNBC 病灶 TILs 高表达的独立影响因素($OR=6.858, 3.824, 5.909, 1.945, 6.522$, 均 $P<0.05$);建立的回归模型为: $\text{Logit}(P)=-2.989+1.925\times$ 形态规则 $+1.341\times$ 边缘光整 $+1.776\times$ 后方回声增强 $+0.665\times$ 高增强 $+1.875\times$ 局灶性充盈缺损;其预测 TNBC 病灶 TILs 高表达的 ROC 曲线下面积为 0.772。结论 基于多模态超声图像特征的 Logistic 回归模型对术前预测 TNBC 病灶 TILs 表达有一定的临床价值。

关键词 超声检查,多模态;乳腺癌,三阴性;肿瘤浸润淋巴细胞表达;Logistic 回归模型

[中图法分类号]R445.1;R737.9

[文献标识码]A

Clinical value of a Logistic regression model based on multimodality ultrasound image characteristics in predicting the expression of tumor-infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer

SUN Na, LI Ming, ZAN Xingyou, ZHOU Fengsheng, DONG Fenglin

Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu 215006, China

ABSTRACT Objective To investigate the clinical value of a Logistic regression model based on multimodality ultrasound [including two-dimensional ultrasound, shear wave elastography, contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and automated breast volume scanning] image characteristics in predicting the expression of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in triple-negative breast cancer (TNBC) preoperatively. **Methods** Ninety-nine female patients with TNBC confirmed by pathology were divided into the TILs low expression group (<20%, $n=41$) and the TILs high expression group ($\geq 20\%$, $n=58$) according to the expression of TILs. The shape, orientation, margin, internal echo, posterior echo and calcifications were obtained by two-dimensional ultrasound, and the mean shear wave velocity (SWV) was obtained by shear wave elastography (SWE), the convergence sign, halo sign and catheter change were obtained by automated breast volume scanner (ABVS), and the initial

作者单位:215006 江苏省苏州市,苏州大学附属第一医院超声科(孙娜、董凤林);南京医科大学附属无锡人民医院 南京医科大学无锡医学中心超声医学科(李明、咎星有、周锋盛)

通讯作者:董凤林, Email: fldong@suda.edu.cn

enhancement time, enhancement intensity, enhancement direction, enhancement mode, perfusion defects, peripheral vascularity and extent of lesions after enhancement were obtained by CEUS. The differences in multimodality ultrasound image characteristics between the two groups were compared. Multivariate Logistic regression was applied to analyze the independent influencing factors for predicting the high expression of TILs in TNBC, and a regression model was established. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the regression model in predicting the high expression of TILs in TNBC.

Results In the TILs high expression group, the proportion of regular shape, circumscribed margin, enhanced posterior echo and heterogeneous echo pattern in two-dimensional ultrasound image characteristics as well as hyperenhancement and perfusion defects in CEUS image characteristics were higher than those in the TILs low expression group, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The differences were not statistically significant in SWV and ABVS image characteristics. Multivariate Logistic regression analysis showed that regular shape, circumscribed margin and enhanced posterior echo in two-dimensional ultrasound image characteristics and hyperenhancement and perfusion defects in CEUS image characteristics were all independent influencing factors for predicting the high expression of TILs in TNBC ($OR = 6.858, 3.824, 5.909, 1.945, 6.522$, all $P < 0.05$). The established prediction model was: $\text{Logit}(P) = -2.989 + 1.925 \times \text{regular shape} + 1.341 \times \text{circumscribed margin} + 1.776 \times \text{enhanced posterior echo} + 0.665 \times \text{hyperenhancement} + 1.875 \times \text{perfusion defects}$, and the sensitivity, specificity, accuracy and AUC for predicting the high expression of TILs in TNBC were 68.3%, 27.6%, 76.0% and 0.772, respectively.

Conclusion Logistic regression model based on multimodality ultrasound image characteristics has certain value in predicting TILs expression in TNBC preoperatively.

KEY WORDS Ultrasonography, multimodality; Breast cancer, triple negative; Expression of tumor-infiltrating lymphocytes; Logistic regression model

三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 恶性程度高、侵袭性强、预后差,且无法从靶向及内分泌治疗中获益,如何精准诊治 TNBC 成为临床热点。研究^[1-3]证实肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) 高表达与 TNBC 良好的临床预后密切相关,且在新辅助化疗后获得病理完全缓解 (pathological complete response, PCR) 的可能性更高。因此术前能否准确评估 TILs 表达是目前研究热点之一^[4-5]。超声具有无创、无辐射、可重复性好等优势,在乳腺癌诊治中具有重要价值。本研究拟基于二维超声、剪切波弹性成像、超声造影及自动乳腺全容积成像 (automated breast volume scanner, ABVS) 的多模态超声图像特征构建 Logistic 回归模型,探讨其预测 TNBC 病灶 TILs 表达的临床价值,以期为术前无创评估 TILs 表达提供影像学依据。

资料与方法

一、研究对象

选取 2017 年 1 月至 2023 年 12 月南京医科大学附属无锡人民医院经病理证实的 TNBC 女性患者 99 例,年龄 25~78 岁,平均 (45.2±10.8) 岁。均为单发病灶,其中浸润性导管癌 93 例,浸润性小叶癌、黏液癌各 2 例,髓样癌、化生性癌各 1 例。纳入标准:①均经术后免疫组化检查证实为 TNBC;②超声影像学资料及术后病理

资料均完整,且乳腺病灶超声表现为肿块;③均为原发病灶,且均为初次手术者;④所有患者在超声检查前均未接受任何临床干预。排除标准:伴有全身性感染和皮肤病、存在自身免疫系统缺陷性疾病、多病灶或转移性乳腺癌等。本研究经医院医学伦理委员会批准,为回顾性研究故免除患者知情同意。

二、仪器与方法

1. 仪器及试剂:使用西门子 Acuson S3000、西门子 Acuson Antares、Philips iU22、GE Voluson E8 等彩色多普勒超声诊断仪,线阵探头,频率 8~14 MHz。造影剂使用 SonoVue (意大利 Bracco 公司)

2. 多模态超声检查:患者取平卧位,双手臂置于头顶上方,充分暴露胸部,检查方法和图像采集均根据北京协和医院超声常规诊疗,并依据美国放射学会制定的乳腺影像报告和数据系统 (breast imaging reporting and data system, BI-RADS) 超声词典为参考^[6],首先二维超声观察病灶形态、方位、边缘、内部回声、后方回声、钙化等特征;然后在 VTIQ 模式下,避开强化区及囊性区域,在相对较硬区域 (弹性彩色分布图中暗红色) 分别进行 10 个点位的剪切波速度 (SWV) 测量,取其平均值为最终检测数据,若系统显示 SWV 为“高”,此情况与分析最大值 10 m/s 等同^[7]。ABVS 观察病灶有无汇聚征、晕环征、导管改变等^[8]。超声造影获取起始增强时间、增强强度、增强方向、增强模式、局

灶性充盈缺损、周围血管征、增强后病变范围等^[9]。以上操作均由 2 名具有 5 年以上工作经验的超声医师在未知病理结果的情况下独立完成,若有分歧与第 3 名高年资医师讨论达成统一。

3. TILs 表达水平的检测及分组标准:根据国际乳腺癌免疫肿瘤学生物标志物工作组^[3]的建议对 TILs 表达水平进行评价,具体为:采用 HE 染色方法对肿瘤组织标本进行染色,200 高倍镜视野下计算肿瘤间质中含 TILs 的面积与间质总面积的百分比,取 10 个视野均值定义为 TILs 表达水平。本研究参考文献[10],将 TILs 表达水平<20% 纳入 TILs 低表达组, TILs 表达水平≥20% 纳入 TILs 高表达组。结果判定均由我院 2 名高年资的病理科医师以双盲法进行,若有分歧与第 3 名高年资医师讨论达成统一。

三、统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 *t* 检验;计数资料以频数或率表示,两组比较采用 χ^2 检验。应用多因素 Logistic 回归分析筛选预测 TNBC 病灶 TILs 高表达的独立影响因素,并建立回归模型。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析回归模型预测 TNBC 病灶 TILs 高表达的诊断效能。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组多模态超声图像特征比较

TILs 高表达组二维超声图像特征形态规则、边缘光整、后方回声增强、内部回声不均匀,以及超声造影图像特征高增强、局灶性充盈缺损占比均高于 TILs 低表达组,差异均有统计学意义(均 *P*<0.05);两组 ABVS 图像特征及 SWV 比较差异均无统计学意义。见表 1~3 和图 1,2。

二、多因素 Logistic 回归分析

将两组比较差异有统计学意义的多模态超声图像特征纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示形态规则、边缘光整、后方回声增强、高增强及局灶性充盈缺损均为预测 TNBC 病灶 TILs 高表达的独立影响因素(*OR*=6.858、3.824、5.909、1.945、6.522,均 *P*<0.05)。见表 4。建立的回归模型方程式为:Logit(*P*)=-2.989+1.925×形态规则+1.341×边缘光整+1.776×后方回声增强+0.665×高增强+1.875×局灶性充盈缺损。

三、ROC 曲线分析

ROC 曲线分析显示,回归模型预测 TNBC 病灶 TILs 高表达的曲线下面积为 0.772(95% 可信区间:0.676~0.867)。见图 3。

表 1 两组二维超声图像特征比较

组别	方位		形态		边缘		后方回声		内部回声		钙化	
	不平行	平行	不规则	规则	光整	不光整	增强	无变化	均匀	不均匀	有	无
TILs 高表达组(58)	19	39	15	43	41	17	42	16	21	37	17	41
TILs 低表达组(41)	17	24	25	16	18	23	13	28	24	17	14	27
χ^2 值	0.787		12.299		7.158		16.120		4.831		0.261	
<i>P</i> 值	0.375		<0.001		0.007		<0.001		0.028		0.609	

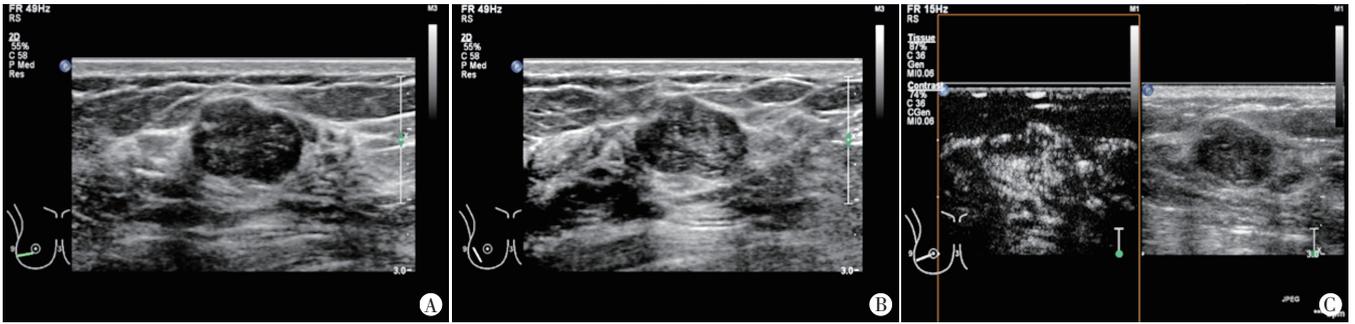
表 2 两组超声造影图像特征比较

组别	增强强度		局灶性充盈缺损		增强方向		起始增强时间		增强模式		周围血管征		增强后范围	
	等/低增强	高增强	有	无	向心性	非向心性	快进	同进/慢进	均匀	不均匀	有	无	扩大	未扩大
TILs 高表达组(58)	13	45	39	19	42	16	43	15	26	32	27	31	19	39
TILs 低表达组(41)	19	22	13	28	30	11	31	10	13	28	18	23	14	27
χ^2 值	6.287		12.163		0.007		0.028		1.732		0.068		0.021	
<i>P</i> 值	0.012		<0.001		0.934		0.868		0.188		0.794		0.885	

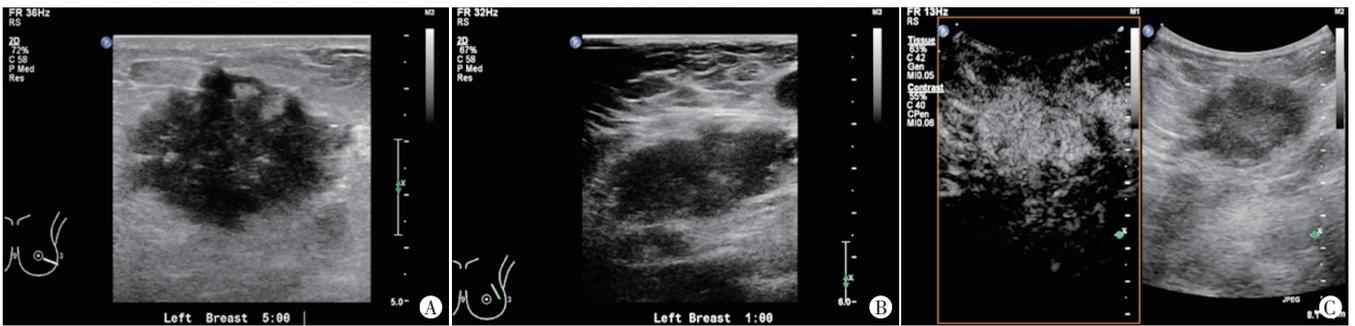
表 3 两组 ABVS 图像特征及 SWV 比较

组别	汇聚征(例)		晕环征(例)		导管改变(例)		SWV(m/s)
	有	无	有	无	有	无	
TILs 高表达组(58)	14	44	22	36	17	41	4.90±0.82
TILs 低表达组(41)	13	28	17	24	12	29	5.14±1.02
χ^2 值	0.694		0.126		<0.001		-1.283
<i>P</i> 值	0.405		0.723		0.996		0.230

SWV:剪切波速度



A、B:二维超声示右乳外下见一低回声病灶,形态规则,边缘光整,其后方回声增强;C:CEUS示20 s时病灶表现为高增强,并见局灶性充盈缺损
图1 TILs高表达组一患者(43岁)乳腺病灶声像图



A、B:二维超声示左乳外侧见一低回声病灶,形态不规则、后方回声不变,边缘不光整;C:CEUS示22 s时病灶表现为等增强,未见局灶性充盈缺损
图2 TILs低表达组一患者(51岁)乳腺病灶声像图

表4 预测TNBC病灶TILs高表达的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	标准误	Wald χ^2 值	P值	OR值及其95%可信区间
形态规则	1.925	0.595	10.490	0.001	6.858(2.139~21.992)
边缘光整	1.341	0.597	5.041	0.025	3.824(1.186~12.331)
后方回声增强	1.776	0.606	8.604	0.003	5.909(1.803~19.363)
内部回声不均	-1.452	0.595	5.959	0.146	0.234(0.073~0.751)
高增强	0.665	0.634	1.099	0.029	1.945(0.561~6.743)
局灶性充盈缺损	1.875	0.599	9.785	0.002	6.522(2.014~21.118)
常数项	-2.989	0.722	17.115	<0.001	0.050(-)

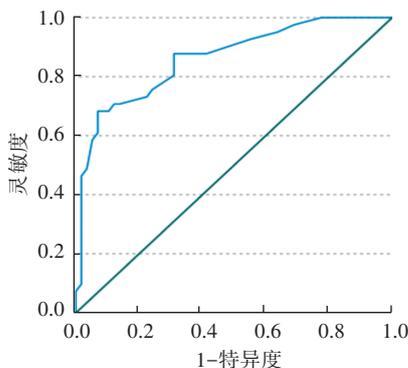


图3 回归模型预测TNBC病灶TILs高表达的ROC曲线图

讨论

TILs是一群以淋巴细胞为主的异质性淋巴细胞群体,存在于肿瘤的癌巢内及间质中,分布于肿瘤组织周围,是机体抗击肿瘤而诱导免疫应答的一种方

式,具有杀伤肿瘤细胞及减少肿瘤转移的能力^[3]。TILs作为早期TNBC预后生物标志物的临床有效性已在多项研究^[1-2]中得到充分证实。TILs不仅是无病生存期、总生存期等终点的独立预测因素,也与新辅助治疗后PCR相关。因此,探讨术前TNBC病灶TILs表达对临床工作的指导意义重大。超声检查具有无创、无辐射、重复性好等优点,可以提供更完整的肿瘤及其周围环境评估,在鉴别其良恶性方面有着重要的临床应用价值。其中,二维超声可用于观察病灶方位、形态、大小、边缘、内部回声、后方回声及钙化等特征。超声造影能清晰显示直径<100 μ m的微小血管,对肿瘤微血管的灌注过程进行实时、动态观察,使得微血管检出水平显著提高;剪切波弹性成像依据不同组织的弹性信息对肿瘤的软硬度进行定性、定量分析;ABVS除了可以显示二维超声横、纵切面的声像图特

征外,还能重建与皮肤平行的冠状面的声像图特征,使二维超声图像特征信息量更丰富。本研究基于上述多模态超声图像特征建立 TNBC 的 Logistic 回归模型,探讨其术前预测 TILs 表达的临床价值。

本研究结果显示, TILs 高表达组病灶形态规则、边缘光整、后方回声增强、内部回声不均匀占比均高于 TILs 低表达组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),与既往研究^[4,10-11]结果一致。表明与低表达 TILs 的 TNBC 相比,高表达 TILs 病灶更易表现为乳腺良性病变的形状及边缘特征,分析原因可能与 TILs 具有杀伤肿瘤细胞及减少肿瘤转移的能力^[12],使肿瘤的局部浸润能力减弱有关。本研究内部回声不均匀的 TNBC 病灶 TILs 表达水平高,与 Çelebi 等^[4]研究结论一致,其机制可能与 TILs 高表达的 TNBC 中聚集大量淋巴细胞和肿瘤细胞,使细胞之间更为致密,导致病灶边缘新生血管较难向病灶内部延伸,出现营养不足性坏死有关;液化坏死又使病灶透声性增加,故表现为后方回声增强。本研究中 TILs 高表达组超声造影图像特征高增强和局灶性充盈缺损占比均高于 TILs 低表达组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。与既往研究^[13-14]结果一致,推测可能与 TNBC 新生血管在病灶边缘分布而中央血供少,且其恶性程度高,生长迅速,肿瘤细胞生长所需的营养因供给不足导致部分区域出现缺血坏死有关^[15];另外, TILs 高表达病灶因大量淋巴细胞浸润可能导致上述情况加剧。TNBC 病灶血管生成较早,通过随血流运行的造影剂可以观察到病灶浸润生长的新生血管, TILs 高表达病灶多表现为高增强,与乳腺癌 TILs 高表达病灶在动态对比增强 MRI 检查中更易表现出均匀高增强的研究^[16]结论相符。

目前国内外尚无有关 ABVS 特征与 TNBC 病灶 TILs 表达相关性的研究报道。本研究结果显示, TILs 高表达组与 TILs 低表达组 ABVS 图像特征(汇聚征、晕环征、导管改变)及 SWV 比较差异均无统计学意义。表明 ABVS 与剪切波弹性成像在诊断 TNBC 病灶 TILs 表达方面价值不高,分析原因为:①乳腺恶性病灶在 ABVS 冠状面上出现特征性表现的病理基础为肿瘤细胞快速增殖向周围组织浸润过程中,引起纤维组织增生,进而导致结缔组织回缩产生,但这些病理变化与 TILs 表达关系不大^[17],因此 ABVS 在提示 TNBC 病灶 TILs 表达方面存在困难;②乳腺恶性病灶硬度增高与胶原纤维含量增加密切相关^[18],与 TILs 表达高低无关,因此剪切波弹性成像在预测 TNBC 病灶 TILs 表达

方面也存在困难。

本研究选取两组比较差异有统计学意义的多模态超声图像特征为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示形态规则、边缘光整、后方回声增强、高增强及局灶性充盈缺损均为预测 TNBC 病灶 TILs 高表达的独立影响因素($OR=6.858、3.824、5.909、1.945、6.522$,均 $P < 0.05$)。提示这些征象出现越多,越有可能表现为 TILs 高表达。TNBC 肿瘤细胞生长迅速、恶性程度高,表现为“膨胀性”“推挤性”生长的特点,导致其与周围正常组织的分界较清楚,因此形态更规则^[19];另外较高水平的 TILs 分布于肿瘤组织周边,能消减肿瘤细胞、遏制肿瘤的局部浸润及远处扩散^[20],因此形态被局限,二维超声表现更规则、边缘更光整;Çelebi 等^[4]研究分析了 158 例浸润性乳腺癌患者超声和 MRI 图像特征,同样发现 TILs 高表达与圆形肿瘤形状和局限肿瘤边缘相关。由于胶原纤维对超声波有较强的吸收作用,导致在胶原纤维比例较高的肿瘤病灶后方回声较周围组织回声减低;由于 TNBC 是富细胞性、少胶原纤维成分的肿瘤,病灶较均匀一致而反射较少;加之随着 TILs 表达的升高,相对而言胶原纤维成分比例更低,因此后方回声增强为 TNBC 病灶 TILs 高表达的独立危险因素,与既往研究^[11]结论一致。本研究中超声造影图像特征高增强为 TNBC 病灶 TILs 高表达的独立危险因素,推测可能与 TILs 高表达病灶间质内较多淋巴细胞浸润有关,广泛分布在乳腺癌病灶内的浸润淋巴细胞通常与病灶微血管密度相关,从而间接影响造影剂进入细胞外间隙的量和速度。本研究基于 TNBC 病灶 TILs 高表达的独立影响因素建立 Logistic 回归模型,并绘制 ROC 曲线分析回归模型的诊断效能,其预测 TNBC 病灶 TILs 高表达的 AUC 为 0.772(95% 可信区间:0.676~0.867),表明基于多模态超声图像特征的 Logistic 回归模型具有较好的诊断效能。

本研究的局限性:①为回顾性、单中心研究,且样本量偏小,对静态图像特征的分析存在某些信息的遗漏;②虽然多数研究^[10,21-22]将 TILs 表达水平临界值定义为 20%;但也有研究^[23]以 50% 为临界值,本研究结论尚需进一步验证;③TILs 的检测依赖于病理学医师的专业知识,有一定的主观性。

综上所述,基于多模态超声图像特征的 Logistic 回归模型对术前预测 TNBC 病灶 TILs 表达有一定的临床价值,可为术前无创评估 TILs 表达提供影像学依据。

参考文献

- [1] Paijens ST, Vledder A, de Bruyn M, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(4):842-859.
- [2] Zhou Y, Tian Q, Wang BY, et al. The prognostic significance of TILs as a biomarker in triple-negative breast cancer: what is the role of TILs in TME of TNBC [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(7):2885-2897.
- [3] Razazan A, Behravan J. Single peptides and combination modalities for triple negative breast cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5):4089-4108.
- [4] Çelebi F, Agacayak F, Ozturk A, et al. Usefulness of imaging findings in predicting tumor-infiltrating lymphocytes in patients with breast cancer [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(4):2049-2057.
- [5] Su GH, Xiao Y, Jiang L, et al. Radiomics features for assessing tumor-infiltrating lymphocytes correlate with molecular traits of triple-negative breast cancer [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1):471.
- [6] Mercado CL. BI-RADS update [J]. *Radiol Clin North Am*, 2014, 52(3):481-487.
- [7] Wang S, Wen W, Zhao H, et al. Prediction of clinical response to neoadjuvant therapy in advanced breast cancer by baseline B-mode ultrasound, shear-wave elastography, and pathological information [J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1096571.
- [8] 中国超声医学工程学会仪器工程开发专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤影像专委会, 中华医学会超声医学分会浅表组织与血管学组, 等. 自动乳腺容积超声技术专家共识(2022版) [J]. *中国超声医学杂志*, 2022, 38(3):241-247.
- [9] 程春霞, 杨世艳, 赵寒箫, 等. 三阴性乳腺癌超声造影和声触诊组织成像特征及影响因素分析 [J]. *临床超声医学杂志*, 2023, 25(6):483-487.
- [10] Candelaria RP, Spak DA, Rauch GM, et al. BI-RADS ultrasound lexicon descriptors and stromal tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast Cancer [J]. *Acad Radiol*, 2022, 29(Suppl1):S35-S41.
- [11] Fukui K, Masumoto N, Shiroma N, et al. Novel tumor-infiltrating lymphocytes ultrasonography score based on ultrasonic tissue findings predicts tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2019, 26(5):573-410.
- [12] Razazan A, Behravan J. Single peptides and combination modalities for triple negative breast cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5):4089-4108.
- [13] Marotti JD, de Abreu FB, Wells WA, et al. Triple-negative breast cancer: next-generation sequencing for target identification [J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(10):2133-2138.
- [14] 陈霞, 邓晶, 栗翠英, 等. 三阴性乳腺癌患者超声造影征象及其与抑癌蛋白P53、细胞角蛋白5/6的关系 [J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(18):16-22.
- [15] 杨月, 陈龙, 方婷, 等. miR-200c通过靶向细胞能量代谢和多种信号通路调控三阴性乳腺癌MDA-MB-231细胞的恶性生物学行为 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(1):9-18.
- [16] Wu J, Mayer AT, Li R. Integrated imaging and molecular analysis to decipher tumor microenvironment in the era of immunotherapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 84(1):310-328.
- [17] 王晓, 李娜. 全自动乳腺容积成像结合二维超声鉴别乳腺病变性质的价值 [J]. *临床医学工程*, 2023, 30(4):441-442.
- [18] 李诗雨, 张梦珂, 王知力. Smad2/3蛋白在乳腺病变中的表达与剪切波弹性特征的相关性 [J]. *解放军医学院学报*, 2021, 42(6):634-638, 644.
- [19] Tian L, Wang L, Qin Y, et al. Systematic review and meta-analysis of the malignant ultrasound features of triple-negative breast cancer [J]. *J Ultrasound Med*, 2020, 39(10):2013-2025.
- [20] Piroozkhan M, Gholinezhad Y, Piroozkhan M, et al. The molecular mechanism of actions and clinical utilities of tumor infiltrating lymphocytes in gastrointestinal cancers: a comprehensive review and future prospects toward personalized medicine [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1298891.
- [21] Su GH, Xiao Y, Jiang L, et al. Radiomics features for assessing tumor-infiltrating lymphocytes correlate with molecular traits of triple-negative breast cancer [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1):471.
- [22] Abuhadra N, Sun R, Yam C, et al. Predictive roles of baseline stromal tumor-infiltrating lymphocytes and Ki-67 in pathologic complete response in an early-stage triple-negative breast cancer prospective trial [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(13):3275.
- [23] Yu H, Meng X, Chen H, et al. Correlation between mammographic radiomics features and the level of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:412.

(收稿日期:2024-04-06)