

# 乳腺癌PD-1/PD-L1表达及其与超声特征关系的研究进展

李海霞, 高军喜\*

新疆医科大学第一附属医院腹部超声诊断科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月25日; 录用日期: 2024年1月19日; 发布日期: 2024年1月26日

## 摘要

乳腺癌已成为威胁女性健康的主要癌症, 近年来, 新兴免疫治疗已成为乳腺癌继手术和放化疗后一种新的治疗手段, 其中, PD-1/PD-L1抑制剂是免疫治疗的一大研究热点。PD-1与PD-L1结合可以抑制淋巴细胞的功能, 减少细胞因子的释放, 还可以促进淋巴细胞的凋亡。因此, 阻断PD-1/PD-L1这一信号通路可为乳腺癌患者提供新的免疫治疗靶点。而超声及超声造影作为乳腺癌的主要筛查手段在乳腺癌的诊断及免疫治疗中发挥着重要的作用。本文对不同分子亚型乳腺癌PD-1/PD-L1的表达情况及其与超声及超声造影特征进行综述, 为乳腺癌的诊断以及PD-1/PD-L1作为靶向药物治疗提供更加准确的影像学依据。

## 关键词

乳腺癌, 程序性死亡分子1/程序性死亡分子-配体1, 分子分型, 超声及超声造影特征

## Research Progress of PD-1/PD-L1 Expression and Its Relationship with Ultrasound Features in Breast Cancer

Haixia Li, Junxi Gao\*

Department of Ultrasound Diagnosis Abdomen, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 25<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jan. 19<sup>th</sup>, 2024; published: Jan. 26<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Breast cancer has become a major cancer threatening women's health. In recent years, emerging immunotherapy has become a new treatment method for breast cancer after surgery and chemotherapy. Among them, PD-1/PD-L1 inhibitors are a major research hotspot. PD-1 and PD-L1 binding can inhibit the function of lymphocytes, reduce the release of cytokines, and also promote lymphocyte apoptosis. Therefore, blocking the PD-1/PD-L1 signaling pathway can provide new immunotherapy targets for breast cancer patients. Ultrasound and ultrasound contrast imaging as the main screening methods for breast cancer play an important role in the diagnosis and immunotherapy of breast cancer. This article reviews the expression of PD-1/PD-L1 in different molecular subtypes of breast cancer and its relationship with ultrasound and ultrasound contrast imaging features, providing more accurate imaging evidence for the diagnosis of breast cancer and PD-1/PD-L1 as targeted drug therapy.

\*通讯作者。

文章引用: 李海霞, 高军喜. 乳腺癌 PD-1/PD-L1 表达及其与超声特征关系的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 1350-1355. DOI: 10.12677/acm.2024.141195

immunotherapy has become a new treatment for breast cancer after surgery and radiotherapy and chemotherapy, among which PD-1/PD-L1 inhibitors are a research hotspot. The combination of PD-1 and PD-L1 can inhibit the function of lymphocytes, reduce the release of cytokines, and promote the apoptosis of lymphocytes. Therefore, blocking the PD-1/PD-L1 this signaling pathway can provide new immunotherapy targets for breast cancer patients. Ultrasound and contrast-enhanced ultrasound, as the main screening methods for breast cancer, play an important role in the diagnosis and immunotherapy of breast cancer. This article reviews the expression of PD-1/PD-L1 in different molecular subtypes of breast cancer and its characteristics with ultrasound and contrast-enhanced ultrasound, so as to provide more accurate imaging basis for the diagnosis of breast cancer and PD-1/PD-L1 as targeted drug therapy.

## Keywords

Breast Cancer, Programmed Death-1/Programmed Death-Ligand 1, Molecular Subtype, Ultrasound and Contrast-Enhanced Ultrasound Characteristics

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. PD-1/PD-L1 与乳腺癌的关系

### 1.1. PD-1/PD-L1 信号通路

PD-1 是 T 细胞表面常见的免疫抑制分子, 可以下调免疫系统和促进自身耐受。其配体 PD-L1 在恶性肿瘤细胞表面过表达, 两者结合能抑制 PD-1 阳性细胞的增殖, 参与肿瘤的免疫逃避, 导致治疗失败。PD-1/PD-L1 这一信号通路在肿瘤免疫治疗中有着关键作用, 现已成为重要的免疫检查点, 了解这一通路的作用机制对联合免疫治疗和患者预后意义重大。PD-1/PD-L1 抑制剂已在许多肿瘤中显示出临床疗效。

抗肿瘤免疫疗法, 尤其是通过释放免疫激活的负调节因子或限制抗肿瘤反应的免疫检查点, 在过去十年中在治疗多种癌症方面取得了巨大成功[1]。PD-1 与 PD-L1 结合可减弱 T 细胞介导的免疫监视, 导致免疫反应缺失, 甚至导致 T 细胞凋亡。它还能抑制肿瘤浸润性 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T 细胞, 导致肿瘤坏死因子 (TNF)、IFN- $\gamma$  和白细胞介素-2 (IL-2) 等细胞因子的减少, 从而为癌细胞逃避免疫反应提供了途径[2]。肿瘤免疫逃逸研究表明, TME 中 PD-1/PD-L1 介导的免疫检查点是肿瘤免疫逃逸机制的重要组成部分[3]。PD-1/PD-L1 抑制剂能解除抗肿瘤 T 细胞的免疫抑制, 促使 T 细胞增殖、渗透到 TME 并诱导抗肿瘤反应[4]。因此, 如何利用 PD-1/PD-L1 信号通路开发简单高效的非单克隆抗体治疗策略是我们当前工作的重点[5]。将 PD-1/PD-L1 抑制剂应用于乳腺癌患者的治疗, 化疗或靶向药物的进一步联合治疗是乳腺癌研究的新焦点。

### 1.2. PD-1/PD-L1 在乳腺癌中的表达与意义

PD-1 表达于乳腺癌变周围浸润的 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞表面, PD-L1 异常高表达于乳腺癌变细胞表面, TCR 受体与特定肽链的特异性 MHC 分子结合, 这是激活 T 细胞的第一个信号。发生在乳腺癌组织中的免疫抑制细胞负责释放不同的负调控因子, 形成免疫抑制 TME, 以防止乳腺癌细胞被 CD8<sup>+</sup> T 细胞杀死。PD-1/PD-L1 通路可以限制肿瘤抗原特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞的活化和增殖[6]。因此, CD10<sup>+</sup> T 细胞的功能受到抑制, 导致肿瘤发生免疫逃逸。IL-10 作为一种免疫抑制细胞因子, 可以减少抗肿瘤免疫应答, 从而促

进 TME 中的肿瘤逃逸[7]。PD-1 与 PD-L1 结合可以促进 IL-10 的表达, 增强免疫抑制, 从而导致肿瘤逃逸[8]。抗 PD-1/PD-L1 通路抗体能够阻碍 PD-L1 与 PD-1 的结合, 减少肿瘤的免疫逃逸现象。当然, 我们也可以直接靶向修饰肿瘤的 PD-L1 基因, 以显著降低甚至抑制其表达, 从而避免肿瘤的免疫逃逸[9]。

研究表明 PD-1/PD-L1 的阳性率与组织学分级以及淋巴结转移率呈正相关[10], PD-L1 在浸润性乳腺癌中的表达要高于在非浸润性乳腺癌中的表达[11], 且在三阴性乳腺癌(TNBC)中表达率较高[12], Li [13] 等得出 ER 和 PR 的表达与 PD-L1 的表达呈负相关, 在部分病人的肿瘤浸润性淋巴细胞上还检测到了 PD-L1 的表达[14], 程敏证实 PD-L1 与 Ki-67 高表达及更大的肿瘤直径相关[15]。综上, 总结出 PD-L1 高表达与 ER、PR 呈负相关, 与分子分型相关, 特别是三阴性乳腺癌表达要高于非三阴性乳腺癌; 与阳性淋巴结数目、组织学分级、Ki-67 及肿瘤直径呈正相关。目前, 用于治疗乳腺癌的免疫药物大多以 PD-1 或 PD-L1 为靶点。PD-1/PD-L1 抑制剂是一种很有发展前景的免疫治疗药物, 对不同肿瘤类型、不同治疗途径、不同药物组合、不同治疗方案均能取得满意的疗效[16]。

## 2. 不同分子分型乳腺癌中 PD-1/PD-L1 的表达

管腔上皮型/luminal 型乳腺癌(LBC), 即激素(HR)受体阳性乳腺癌, 包括 ER 和/或 PR 阳性表达的乳腺癌, 占乳腺癌总发病率的 50%~70%, 是乳腺癌中最常见的分子亚型[17]。研究[18] [19]发现, 乳腺癌患者 PR 与 ER 表达呈阳性时, 其内分泌治疗效果较好, 且 ER 表达水平越高, 其治疗效果越好。因此, Luminal 型乳腺癌以内分泌治疗为主。尽管 HR 阳性表达患者术后可接受辅助内分泌治疗, 从而有效改善患者预后, 但 LBC 仍具有一定的异质性, 有 20%~30%患者会出现早期复发和/或远处转移, 给患者的生活质量及长期预后产生了不良影响, 需要进一步寻找有效的预后评估及疗效预测生物标记物, 从而给患者提供更加精准有效的随访及治疗方案[20]。有研究显示, 在 Luminal A 型与 B 型中 PD-1 和 PD-L1 的同时表达率分别为 13%和 17% [21], 另一项研究结果发现, 在不同分子分型乳腺癌中, luminal 型较其他分子亚型乳腺癌 PD-L1 阳性率要低(PD-L1 在 LA、LB、HER2+、TNBC 中相对表达量的平均值分别为 0.66、0.77、0.80、1.32 [22]), 其中 luminal A 型最低。

HER-2 能够调节细胞的增殖、凋亡等功能, HER-2 阳性乳腺癌表现为更强的致病性, 且疾病预后更差[23]。因此, 治疗 HER-2 阳性乳腺癌一直是研究的热点。近年来, 一系列靶向药物的深入研究, 为 HER-2 阳性乳腺癌进展不同阶段的患者提供了更多改善预后的选择, 但如何选择药物顺序和不同的联合方案, 实现个体化治疗, 达到最大疗效, 还有待进一步研究。在 HER-2 阳性型乳腺癌中 PD-1/PD-L1 呈高表达(PD-1 阳性率为 37.0%, PD-L1 阳性率为 40.7% [24]), 这意味着免疫检查点抑制剂的治疗方案也是一个可行的思路。对于 HER-2 阳性患者, PD-1/CTLA-4 双特异性治疗对 PD-1/PD-L1 等 MSI-H/dMMR 群体有较好的效果[25], 进而实现弯道超车和变道加速, 为更多 HER-2 扩增阳性患者带来新的一线治疗选择。

TNBC 是最具侵袭性的乳腺癌亚型, 具有高侵袭倾向和淋巴结转移发生率高, 没有内分泌或靶向治疗的靶点。全身化疗一直是 TNBC 患者的主要治疗方法。近年来, 随着越来越多的研究[24] [26]发现 PD-1/PD-L1 在三阴性乳腺癌中有着更高的表达率, 因此抗 PD-1/抗 PD-L1 也渐渐成为了三阴性乳腺癌的重要治疗靶点和预后指标。

PD-L1 在不同乳腺癌亚型中具有明显的表达差异, 研究发现 TNBC 中表达最多, 而 Luminal A 型表达最少[27] [28], 提示不同亚型的免疫状态不同, 其发生、发展的内在机制均有所不同, 而其中 PD-L1 的高表达, 有可能会成为免疫治疗新的检测靶点, 能够为乳腺癌带来新的治疗机会。杨林的研究显示 PD-L1 表达阳性提示预后不良[28], 因此, 尽管 luminal 型中 PD-L1 表达率较 TNBC 及 HER-2 阳性型低, PD-1、PD-L1 都可以作为评估预后及疗效的免疫因子。

### 3. 不同分子亚型乳腺癌超声及超声造影特征

Luminal A 型有一些特征性二维超声表现: 体积较小、边界不清、后方回声衰减、少见微钙化[29]。既往研究[30]发现, 边界不清出现毛刺征是由于乳腺癌周围组织在细胞刺激下反应性增生纤维组织, 病变早期可以保护性地限制癌细胞的扩散、转移, 毛刺征的出现预示着肿瘤处于癌变的早期, 具有较低的侵蚀性, 预示着较好的预后。Luminal B 型乳腺肿块后方大多表现为后方回声衰减率较低、淋巴结转移率在各型中占比较低[29]。有学者[31]认为, 病灶后方回声衰减是由于胶原纤维成分增多、组织硬度增加导致声波吸收增多所致, 因此, Luminal B 型后方回声衰减率较低可能与其肿物内含有较少的胶原纤维有关。Luminal A 型典型超声造影表现为增强后范围扩大, 高增强, 无灌注缺损多见, 边缘不清, 周边呈放射状分布[32], 可作为预测 LA 型指标。Luminal A 型与 Luminal B 型间各观察指标之间重叠性较大。

HER-2 阳性型的二维超声特点是边缘模糊和毛刺征, 边缘增强后方有声影, 多发钙化, 高的淋巴结转移率[29]。有边缘毛刺和肿块内微钙化的存在与 HER-2 阳性状态密切相关[33]。HER-2 阳性型超声造影图像特点主要有高增强、增强后边界不清晰、充盈缺损、增强后范围扩大以及周边呈放射状汇聚[34]。研究[29]显示, HER-2 阳性型的超声造影以充盈缺损为主要特征, 其充盈缺损最大占比约 70%, 这与肿瘤细胞增生活跃有关, 肿瘤生长过快易出现营养供应不足以致缺血坏死, 造影剂进入肿块时, 整体呈不均匀高增强, 而缺血坏死区不增强, 则表现为灌注缺损。

研究[29]显示三阴型的超声图像更有可能表现为边界尚清楚, 形态尚规则, 微钙化相对于其它三型少见, 并且呈明显的低回声和后方回声增强。有学者发现边界清楚的肿瘤多为三阴型[35]。此外, 三阴型乳腺癌存在明显的后方回声增强现象[29], 这可能是由于三阴型的患者癌细胞分化差, 生长增殖较快, 病灶内纤维组织相对较少, 且易向病灶周围组织扩散, 因此多普勒超声征象多表现为后方回声增强[36]。三阴型乳腺癌超声造影图像特点主要有增强后形态规整、高增强、边界清晰且增强后范围无显著扩大, 这可能是由于 TNBC 肿块的生长速度较快, 因此边缘以压迫周围组织、推进的方式生长, 所以同周围组织有明显的边界[34]。高频超声及超声造影联合诊断三阴型乳腺癌的正确率较单独诊断的正确率要更高, 但与 Luminal 型及 HER-2 阳性型相比, 其诊断价值略低[37]。

已有研究结果表明[38], 免疫因子 PD-1/PD-L1 在浸润性乳腺癌中可呈现阳性表达, 并且部分超声特征与 PD-1/PD-L1 表达具有一定相关性, 因此能够从影像学角度预测乳腺癌中 PD-1/PD-L1 的表达情况, 继而为乳腺癌的诊疗及预后情况提供影像学参考依据。

### 4. 展望

随着免疫治疗越来越受到专家重视及 PD-1 和 PD-L1 单抗成功在恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌治疗中运用, 免疫治疗在其他病灶恶性肿瘤中的研究也逐渐开始了大规模的展开, 并且在乳腺癌领域中也已经取得了一定成果。PD-1 以其特殊生物学特征参与肿瘤细胞免疫逃逸机制, 故通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路可为发掘乳腺癌新治疗方法提供新思路。

### 参考文献

- [1] Robert, C. (2020) A Decade of Immune-Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Nature Communications*, **11**, Article No. 3801. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17670-y>
- [2] Daassi, D., Mahoney, K.M. and Freeman, G.J. (2020) The Importance of Exosomal PDL1 in Tumour Immune Evasion. *Nature Reviews Immunology*, **20**, 209-215. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0264-y>
- [3] Gao, Y., Nihira, N.T., Bu, X., Chu, C., Zhang, J., Kolodziejczyk, A., et al. (2020) Acetylation-Dependent Regulation of PD-L1 Nuclear Translocation Dictates the Efficacy of Anti-PD-1 Immunotherapy. *Nature Cell Biology*, **22**, 1064-1075. <https://doi.org/10.1038/s41556-020-0562-4>

- [4] Kuzume, A., Chi, S., Yamauchi, N. and Minami, Y. (2020) Immune-Checkpoint Blockade Therapy in Lymphoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 5456. <https://doi.org/10.3390/ijms21155456>
- [5] Pan, C., Yang, H., Lu, Y., Hu, S., Wu, Y., He, Q., et al. (2021) Recent Advance of Peptide-Based Molecules and Non-peptidic Small-Molecules Modulating PD-1/PD-L1 Protein-Protein Interaction or Targeting PD-L1 Protein Degradation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **213**, Article ID: 113170. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113170>
- [6] Zhu, H., Du, C., Yuan, M., et al. (2020) PD-1/PD-L1 Counterattack Alliance: Multiple Strategies for Treating Triple-Negative Breast Cancer. *Drug Discovery Today*, **25**, 1762-1771. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.07.006>
- [7] Mannino, M.H., Zhu, Z., Xiao, H., et al. (2015) The Paradoxical Role of IL-10 in Immunity and Cancer. *Cancer Letters*, **367**, 103-107. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.07.009>
- [8] Zhu, Y., Zhu, X., Tang, C., et al. (2021) Progress and Challenges of Immunotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1876**, Article ID: 188593. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188593>
- [9] Lotfinejad, P., Kazemi, T., Safaei, S., et al. (2021) PD-L1 Silencing Inhibits Triple-Negative Breast Cancer Development and Upregulates T-Cell-Induced Pro-Inflammatory Cytokines. *Biomedical and Pharmacology*, **138**, Article ID: 111436. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111436>
- [10] 李莹莹, 董丽儒, 李宇阳, 等. PD-1/PD-L1 在非特殊型浸润性乳腺癌中的表达及意义[J]. 广东医学, 2018, 39(11): 1690-1693.
- [11] Cimino-Mathews, A., Thompson, E., Taube, J.M., et al. (2016) PD-L1 (B7-H1) Expression and the Immune Tumor Microenvironment in Primary and Metastatic Breast Carcinomas. *Human Pathology*, **47**, 52-63. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.09.003>
- [12] Carter, J.M., et al. (2020) Frequency, Characteristics and Prognostic Factors of PD-L1+ Triple Negative Breast Cancer Using the PD-L1 SP142 Companion Assay. *Cancer Research*, **80**, PD1-08. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS19-PD1-08>
- [13] Li, X., Li, M., Lian, Z., et al. (2016) Prognostic Role of Programmed Death Ligand-1 Expression in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Targeted Oncology*, **11**, 753-761. <https://doi.org/10.1007/s11523-016-0451-8>
- [14] 赵婷婷, 张清媛. PD-1/PD-L1 介导的肿瘤免疫逃逸在肿瘤微环境中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(3): 520-523.
- [15] 程敏. 程序性死亡受体-1/配体-1 与 p53 在乳腺癌中的表达及相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [16] Chen, S., Zhang, Z., Zheng, X., Tao, H., Zhang, S., Ma, J., et al. (2021) Response Efficacy of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 562315. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.562315>
- [17] 巩海燕, 王慧, 邓晶, 等. 不同 Luminal 型乳腺癌超声造影特征分析[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(13): 19-23.
- [18] Hong, R. and Xu, B. (2022) Breast Cancer: An Up-to-Date Review and Future Perspectives. *Cancer Communications (London)*, **42**, 913-936. <https://doi.org/10.1002/cac2.12358>
- [19] 申梦佳, 陈杰, 卢训西, 等. 计算机定量辅助在乳腺癌 ER、PR 表达判读一致性中的应用[J]. 临床与实验病理学杂志, 2023, 39(5): 551-555.
- [20] Stanton, S.E., Adams, S. and Disis, M.L. (2016) Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes: A Systematic Review. *JAMA Oncology*, **2**, 1354-1360. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1061>
- [21] Wang, C., Zhu, H., Zhou, Y., et al. (2017) Prognostic Value of PD-L1 in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *The Breast Journal*, **23**, 436-443. <https://doi.org/10.1111/tbj.12753>
- [22] 王姗. PD-L1、Foxp3 和 TOPK 在乳腺癌中的表达、作用以及临床意义[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [23] 刘斌亮, 谢宁, 欧阳取长. 早期 HR 阳性/HER2 阳性乳腺癌的治疗选择与思考[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(6): 482-487.
- [24] 张佳琪. 错配修复缺陷、PD-1 和 PD-L1 在乳腺癌组织中的表达及相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2021.
- [25] Chao, J., Fuchs, C.S., Shitara, K., Tabernero, J., Muro, K., Van Cutsem, E., et al. (2021) Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncology*, **7**, 895-902. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0275>

- [26] 黄婉莹, 杨向红. 三阴性乳腺癌中 PD-1、PD-L1 的表达与肿瘤浸润性淋巴细胞及临床病理指标的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(12): 2181-2185.
- [27] Zhou, T., Xu, D., Tang, B., *et al.* (2018) Expression of Programmed Death Ligand-1 and Programmed Death-1 in Samples of Invasive Ductal Carcinoma of the Breast and Its Correlation with Prognosis. *Anticancer Drugs*, **29**, 904-910. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000683>
- [28] 杨林. SBEM 与 PD-L1 在三阴性乳腺癌中的表达及临床意义[D]: [硕士学位论文]. 承德: 承德医学院, 2022.
- [29] 张茂山. 乳腺癌分子分型与超声多模态诊断技术中的图像特征相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 张家口: 河北北方学院, 2019.
- [30] Zhu, X., Ying, J., Wang, F., *et al.* (2014) Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Status in Invasive Breast Cancer: A 3,198 Cases Study at National Cancer Center, China. *Breast Cancer Research and Treatment*, **147**, 551-555. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3136-y>
- [31] Lee, Y.J., Kim, S.H., Kang, B.J., *et al.* (2019) Contrast-Enhanced Ultrasound for Early Prediction of Response of Breast Cancer to Neoadjuvant Chemotherapy. *Ultraschall in der Medizin*, **40**, 194-204. <https://doi.org/10.1055/a-0637-1601>
- [32] Thangarajah, F., Enninga, I., Malter, W., *et al.* (2017) A Retrospective Analysis of Ki-67 Index and Its Prognostic Significance in over 800 Primary Breast Cancer Cases. *Anticancer Research*, **37**, 1957-1964. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11536>
- [33] 陈军, 李庆荣, 刘宁, 等. 基于 CESM 影像与病理指标预测乳腺癌 HER-2 和 Ki-67 表达的价值[J]. 放射学实践, 2023, 38(11): 1409-1416.
- [34] 董吉, 吴鹏西, 周锋盛, 等. 不同分子分型乳腺癌的超声造影特征临床分析[J]. 医学影像学杂志, 2022, 32(3): 441-444.
- [35] 廖高庆, 马明霞. 不同分子分型女性乳腺癌超声特征分析[J]. 影像研究与医学应用, 2023, 7(11): 54-56, 60. <https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-3807.2023.11.018>
- [36] 高凌, 缪绿妍, 费亚军. 多普勒超声成像与非特殊型浸润性乳腺癌病理分级及 ER、PR、P53、HER-2 的关系[J]. 诊断病理学杂志, 2023, 30(5): 459-463.
- [37] 赵亮, 丁琼, 冷晓玲. 高频超声及超声造影在诊断乳腺癌不同分子分型中的应用研究[J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(10): 1352-1356.
- [38] 刁金玲. 乳腺癌超声及超声造影特征与 PD-1/PD-L1 阳性表达相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2022.