



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.11.017
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.11.017
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(11):1543-1547.

· 简要论著 ·

超声弹性成像应变率比值在乳腺肿块鉴别中的应用及其与乳腺癌相关分子标记物的相关性

陶鹏, 侯岩, 赵妩媚

(安徽省淮北市人民医院B超室, 安徽 淮北 235000)

摘要

背景与目的: 超声弹性成像 (UE) 技术可定征组织的弹性大小, 为乳腺疾病的诊断提供信息。研究显示, UE 应变率比值 (SR) 测量方法可以更客观地评价乳腺肿块的硬度。因此, 本研究进一步分析 SR 在乳腺肿块良恶性鉴别诊断中的应用价值及其与细胞增殖相关抗原 (Ki-67)、孕激素受体 (PR)、雌激素受体 (ER)、人类上皮因子受体 2 (HER-2) 因子的相关性。

方法: 选取在安徽省淮北市人民医院治疗的 98 例乳腺肿块型病变人群为调查对象, 均进行超声弹性成像检查, 应用应变率比值法评估肿块的良恶性, 以病理结果为金标准, 根据免疫组化结果记录分子标志物表达情况, 分析对超声弹性成像应变率比值与 Ki-67、PR、ER 及 HER-2 因子的相关性。

结果: 98 例患者共计 106 个病灶, 术后病理结果显示良性病灶 58 个, 恶性病灶 48 个。超声弹性成像诊断良恶性乳腺肿块的敏感度为 87.50%、特异度为 82.76%、准确率为 90.57%。乳腺恶性病灶 SR 高于良性病灶 (3.66 ± 0.81 vs. 2.95 ± 0.93), 差异有统计学意义 ($t=-4.573, P<0.01$)。ER、PR、HER-2、Ki-67 阳性病灶 SR 均高于阴性病灶 (3.54 ± 0.85 vs. 2.88 ± 0.79 ; 3.60 ± 0.84 vs. 2.77 ± 0.82 ; 3.68 ± 0.75 vs. 2.97 ± 0.68 ; 3.59 ± 0.82 vs. 2.78 ± 0.75), 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。ER、PR、HER-2 及 Ki-67 与 SR 均呈正相关 ($r=0.378, 0.415, 0.396, 0.447$, 均 $P<0.05$)。

结论: UE 的 SR 可以鉴别良、恶性乳腺肿块, 在临床上具有较好的实用价值。

关键词

乳腺肿瘤/诊断; 超声弹性成像; 应变率比值法

中图分类号: R737.9

乳腺癌是当前社会的重大公共卫生问题, 近年来, 我国乳腺癌疾病的患病率呈现上升态势, 严重影响了人们的身心健康^[1-2]。乳腺肿块是乳腺癌的前驱病变, 实现对肿块的良恶性鉴别对于乳腺癌的早期诊断、治疗及预后改善发挥关键作用。尽管当下影像学技术飞速发展, 在良恶性乳腺肿块鉴别中取得明确效果。但要实现精准鉴别仍需继续努力^[3-4]。超声弹性成像 (ultrasonic elastography, UE) 是较先进的组织定征技术手段之一, 能够依据乳腺肿块的硬度显示出特有的征象特征, 进而对乳腺实质性肿块的良恶性做出评

估, 目前采取的主要是 5 分评分法^[5-6]。有报道^[7]显示, 应变率比值 (strain ratio, SR) 测量方法可以更客观地评价乳腺肿块的硬度。本研究选取在我院治疗的乳腺肿块型病变患者为调查对象, 主要探讨 SR 测量在乳腺肿块型病变良恶性鉴别诊断中的价值及与细胞增殖相关抗原 (Ki-67)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、人类上皮因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 因子的相关性, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 1 月—2021 年 12 月在安徽省淮北

收稿日期: 2022-03-15; 修订日期: 2022-10-18。

作者简介: 陶鹏, 安徽省淮北市人民医院主治医师, 主要从事腹部、浅表器官及介入超声方面的研究。

通信作者: 陶鹏, Email: taopeng1331@126.com

市人民医院收治的98例乳腺肿块患者作为调查对象。纳入标准：(1)年龄 ≥ 18 岁；(2)常规超声提示边界尚清，且具备空间占位效应，符合肿块定义；(3)经免疫组化染色获得ER、PR、HER-2、Ki-67的表达状态；(4)患者或家属签署知情同意书。排除标准：(1)以往明确诊断为乳腺癌或其他恶性肿瘤者；(2)有乳腺疾病手术治疗史者；(3)精神、听力异常者。本研究98例患者，年龄20~86岁，平均 (58.71 ± 6.02) 岁；体质量指数 $22.05 \sim 30.57 \text{ kg/m}^2$ ，平均 $(24.25 \pm 1.65) \text{ kg/m}^2$ ；病程5~29个月，平均 (15.76 ± 3.36) 个月。

1.2 检查方法

使用西门子红杉树ACUSON Sequoia彩色多普勒超声诊断仪，探头频率为4~10 MHz。平躺于检测床上，完全暴露患者两侧腋窝及乳腺。将乳头作为中心，依据乳管直向，保持探头长轴与乳管长轴呈水平状态。沿逆时针方向连续旋转探头进行扫查，扫查过程中保证整个乳腺、乳房内部结构均清晰可见；然后探头长轴垂直于乳管横切以扫查乳管间质及断面图像；实质性肿物在常规二维超声检查确定后，取最优的声像图切面，查阅肿物的方位、边界、后方回声的特征以及类型等，测量结节的长短径、形态；在彩色多普勒模式下分析肿块的血流情况，观察血液供应。

1.3 诊断标准

SR参考许东峰等^[8]报道，将3.08作为临界点值， ≥ 3.08 诊断为恶性肿瘤， < 3.08 诊断为良性肿瘤。全部病灶均进行2个切面（水平切面、矢状切面）以上的扫描检查，选择2个切面的最大值作为肿物病灶的SR。以手术病理结果为金标准，计算两种评判方法对乳腺肿块型病变良恶性的诊断敏感度。

1.4 免疫组化染色法

取标本，应用甲醛（福尔马林Formalin）进行固定处理，选取石蜡包埋，3 μm 厚的石蜡切片；选取常规的免疫组化染色方法（streptavidin-peroxidase, SP），试剂由福州迈新生物技术开发有限公司提供；全部切片均在奥林巴斯CX43光学显微镜下仔细观察，由本院2名病理科经验丰富的医师对乳腺癌生物学预后评价因子Ki-67、PR、ER及HER-2的染色情况进行测量、观察与读片^[9]。仅对恶性病灶进行上述指标检测。

1.5 染色结果的评价标准

Ki-67阳性：CX43下可观察到细胞核内存在棕黄色的颗粒，在高倍物镜下可发现500个细胞，逐一记录显阳性的细胞数，并计算阳性细胞数占比（10%~90%）。PR、ER阳性：细胞核内有棕黄色的颗粒存在，染色后记录PR、ER阳性细胞数占比均 $\geq 10\%$ ；PR、ER阴性：经染色后记录PR、ER阳性细胞占比均 $< 10\%$ 。HER-2阳性：显微镜下显示1/4的阳性细胞膜染色完整。全部HER-2阳性患者均行荧光原位杂交技术（fluorescence in situ hybridization, FISH）方法检测，以确定HER-2基因是否存在扩增。

1.6 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料采用均数 \pm 标准差 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，采用两独立样本 t 检验进行组间比较。计数资料采用例（百分比） $[n(\%)]$ 表示，组间比较采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术病理结果

98例患者合计106个病灶，术后病理诊断，良性病灶58个，包括纤维腺瘤48个，乳腺囊肿2个，导管内乳头状瘤2个，腺病瘤4个，乳腺腺病2个；恶性病灶48个，包括浸润性导管癌42个，导管内癌4个，黏液癌2个。

2.2 UE诊断乳腺肿块的灵敏度和特异度

与病理结果（良性58个，恶性48个）对比，UE诊断恶性肿块的敏感度为87.50%（42/48）、特异度82.76%（48/58）、准确率90.57%（96/106）。

2.3 良恶性病灶SR比较

恶性病灶SR明显高于良性病灶 $(3.66 \pm 0.81 \text{ vs. } 2.95 \pm 0.93)$ ，差异有统计学意义 $(P < 0.05)$ （表1）。

2.4 恶性病灶ER、PR、HER-2及Ki-67阴性组与阳性组SR比较

ER阳性35例，阴性13例，PR阳性28例，阴性20例，HER-2阳性28例，阴性20例，Ki-67阳性43例，阴性5例。ER、PR、HER-2、Ki-67阳性病灶SR均高于阴性病灶，差异均有统计学意义 $(P < 0.05)$ （表2）。

表 1 良恶性病灶 SR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

病理结果	病灶数	SR
良性	58	2.95±0.93
恶性	48	3.66±0.81
<i>t</i>	—	-4.145
<i>P</i>	—	<0.001

表 2 恶性病灶 ER、PR、HER-2 及 Ki-67 阴性组与阳性组 SR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ER	PR	HER-2	Ki-67
阴性组	2.88±0.79	2.77±0.82	2.97±0.68	2.78±0.75
阳性组	3.54±0.85	3.60±0.84	3.68±0.75	3.59±0.82
<i>t</i>	-2.768	-3.463	-3.409	-3.572
<i>P</i>	0.004	<0.001	0.001	<0.001

2.5 ER、PR、HER-2 及 Ki-67 与 SR 相关性分析

相关性分析结果显示, ER、PR、HER-2 及 Ki-67 与 SR 均呈正相关 (均 $P < 0.05$) (表 3)。

表 3 ER、PR、HER-2 及 Ki-67 与 SR 相关性分析

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
ER	0.378	0.008
PR	0.415	0.003
HER-2	0.396	0.005
Ki-67	0.447	0.001

3 讨论

乳腺肿块临床患病率在不断上升, 尽早明确诊断乳腺肿块的良恶性, 可快速发现乳腺癌, 为患者争取最佳的救治时机, 提高远期生存率^[10-11]。超声技术是临床上普遍应用的乳腺肿块无创性的鉴别手段, 主要是根据乳腺肿块的内部回声的不同以判定其良恶性, 但对于特异性差或重叠性肿块难以做出准确的评价, 局限性较为明显, 容易漏诊及误诊, 延误治疗时机^[12-13]。

UE 检测重要的是根据乳腺肿块存在组织弹性的差异, 通过对弹性系数的检测, 将弹性系数偏低、硬度大的肿块评价为恶性, 反之则归为良性。与常规二维超声相比, UE 不受影像医师的主观判断影响, 还可以确定肿块的范围, 为之后的治疗方法的选择提供有利的参考^[14-15]。但值得学者关注的是, 在肿块内部钙化和部分机化的作用下, 可能会导致 UE 检查时肿块硬度增高, 导致诊断结果不准确, 影响治疗方法的选择及预后。为此, 仅

靠 UE 也会出现误诊、漏诊情况^[16-17]。本研究中, 与常规二维超声比较, 仅进行 UE 检查不能明确乳腺肿块的良恶性的比例更低, 诊断恶性乳腺肿块的灵敏度、特异度、准确率均更高, 但无显著差异。丰波等^[18]证实, SR 对乳腺恶性病变有较高的诊断敏感度及特异度, 且诊断结果更为客观。由此得出, UE 对乳腺肿块的良恶性鉴别效果较常规二维超声更佳, 但两者间差异并不明显, 后续需大量研究进一步证实。

报道^[19]显示, ER 可以通过影响血管内皮生长因子的表达来阻止肿瘤新生血管的生成, 进而切断肿瘤细胞繁殖的途径。本研究中, PR、ER、HER-2 阳性组的 SR 均显著大于各自的阴性组。表明 PR、ER、HER-2 阳性者的肿瘤新生血管生成偏少, 毛细血管的通透性偏低, 故影响了血流动力学各项参数水平, 导致其下降。Ki-67 是常见的核抗原因子, 最早发现于快速增长繁殖的细胞中, 可刺激细胞增殖^[20]。有文献^[21]指出, 若肿瘤中有 1/2 以上的癌细胞呈现 Ki-67 表达增高的现象, 则癌症具有更高的复发率。乳腺癌细胞中 Ki-67 表达水平低的患者早期强化率亦低。靳凤梅等^[22]研究显示, 乳腺全容积成像 (ABVS) 征象, 尤其是冠状面“汇聚征”与 PR、ER、HER-2、Ki-67 有一定的相关性。本研究通过 Pearson 相关性分析结果发现, SR 与 PR、ER、HER-2、Ki-67 的表达呈显著正相关。结果表明, 乳腺癌 PR、ER、HER-2、Ki-67 阳性表达水平越高, 其 SR 越大, 故此疾病复发的概率较高。除此之外, SR 有可能成为评价 Ki-67 表达程度的关键指标之一。

综上所述, UE 的 SR 不仅可用于乳腺良、恶性肿瘤的鉴别诊断, 在临床上具有较好的实用价值。但本研究仍有一定的不足, 如样本量偏少, 且本研究虽证实 SR 与 ER、PR、HER-2 及 Ki-67 正相关, 但也不能完全证明 SR 可以预测乳腺癌的生物性行为, 未来还需要更多深入的研究来证实这一点。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(6): 438-451. doi: 10.3322/caac.21583.

- [2] Fahad Ullah M. Breast cancer: current perspectives on the disease status[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1152:51-64. doi: 10.1007/978-3-030-20301-6_4.
- [3] 何广敏, 左艳玲, 郑荣辉, 等. 超声超微血流分级与彩色像素密度对乳腺肿块诊断价值的对比研究[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2021, 27(1): 58-61. doi: 10.3760/cma.j.cn115668-20200820-00216.
He GM, Zuo YL, Zheng RH, et al. Diagnostic value of superb micro-vascular imaging vs colored pixel density on ultrasound for breast masses[J]. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2021, 27(1): 58-61. doi: 10.3760/cma.j.cn115668-20200820-00216.
- [4] 商静, 阮骊韬. 超声剪切波弹性成像技术在乳腺肿块诊断方面的研究进展[J]. *临床超声医学杂志*, 2018, 20(9): 622-624. doi: 10.16245/j.cnki.issn1008-6978.2018.09.019.
Shang J, Ruan LT. Progress of shear wave elastography in diagnosis of breast mass[J]. *Journal of Clinical Ultrasound in Medicine*, 2018, 20(9): 622-624. doi: 10.16245/j.cnki.issn1008-6978.2018.09.019.
- [5] 方开峰, 丁关保, 韩路. 超声弹性成像和钼靶X线对乳腺浸润性导管癌的诊断价值研究[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(15): 1959-1961. doi: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.467.
Fang KF, Ding GB, Han L. The value of ultrasound elastography and molybdenum target X-ray in the diagnosis of breast invasive ductal carcinoma[J]. *Chinese General Practice*, 2021, 24(15): 1959-1961. doi: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.467.
- [6] 宋晓雨, 萧家芳, 柏刚. Logistic回归模型评估超声弹性成像对乳腺良恶性结节的诊断价值[J]. *放射学实践*, 2021, 36(3): 413-416. doi: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.03.024.
Song XY, Xiao JF, Bai G. Evaluation the value of ultrasound elastography in the diagnosis of benign and malignant breast nodules: logistic regression analysis[J]. *Radiologic Practice*, 2021, 36(3): 413-416. doi: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.03.024.
- [7] 汪期明, 张海霞, 朱森华, 等. 实时剪切波超声弹性成像在备孕期女性子宫内膜容受性中的应用研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2021, 37(10): 1151-1154. doi: 10.3969/j.issn.1002-0101.2021.10.020.
Wang QM, Zhang HX, Zhu MH, et al. Application of real-time shear wave ultrasound elastography in endometrial receptivity of pregnant women[J]. *Chinese Journal of Ultrasound in Medicine*, 2021, 37(10): 1151-1154. doi: 10.3969/j.issn.1002-0101.2021.10.020.
- [8] 许东峰, 何燕, 许君燕, 等. 常规超声与超声弹性成像联合诊断乳腺BI-RADS 4级肿块的价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(22): 86-88. doi: 10.3969/j.issn.1005-8982.2015.22.020.
Xu DF, He Y, Xu JY, et al. Application of conventional ultrasonography combined with ultrasonic elastography in differential diagnosis of BI-RADS 4 breast tumor[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2015, 25(22): 86-88. doi: 10.3969/j.issn.1005-8982.2015.22.020.
- [9] Gu JJ, Polley EC, Boughey JC, et al. Prediction of invasive breast cancer using mass characteristic frequency and elasticity in correlation with prognostic histologic features and immunohistochemical biomarkers[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2021, 47(8): 2193-2201. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.03.039.
- [10] Zhang JG, Pan SK, Jian C, et al. Immunostimulatory properties of chemotherapy in breast cancer: from immunogenic modulation mechanisms to clinical practice[J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 819405. doi: 10.3389/fimmu.2021.819405.
- [11] Watanabe T, Yamaguchi T, Okuno T, et al. Utility of B-mode, color Doppler and elastography in the diagnosis of breast cancer: results of the CD-CONFIRM multicenter study of 1 351 breast solid masses[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2021, 47(11): 3111-3121. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.07.009.
- [12] Phillips J, Achibiri JU, Kim G, et al. Characterization of true and false positive findings on contrast-enhanced mammography[J]. *Acad Radiol*, 2022: S1076-6332(22)00054. doi: 10.1016/j.acra.2022.01.006. [Online ahead of print]
- [13] Zheng X, Li F, Xuan ZD, et al. Combination of shear wave elastography and BI-RADS in identification of solid breast masses[J]. *BMC Med Imaging*, 2021, 21(1): 183. doi: 10.1186/s12880-021-00702-4.
- [14] 依丽娜, 福林, 杨舒宇. 超声弹性成像技术预测自发性早产: Meta分析[J]. *中国医学影像技术*, 2021, 37(4): 568-572. doi: 10.13929/j.issn.1003-3289.2021.04.021.
Yi LN, Fu L, Yang SY. Ultrasonic elastography in predicting of spontaneous preterm birth: Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, 2021, 37(4): 568-572. doi: 10.13929/j.issn.1003-3289.2021.04.021.
- [15] 李元子, 殷露, 何文, 等. 动态超声弹性成像技术评估帕金森病肌强直程度的临床研究[J]. *中华医学超声杂志: 电子版*, 2021, 18(7): 696-700. doi: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2021.07.015.
Li YZ, Yin L, He W, et al. Quantification of passive muscle stiffness in Parkinson's disease by dynamic shear wave elastography[J]. *Chinese Journal of Medical Ultrasound Electronic Edition*, 2021, 18(7): 696-700. doi: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2021.07.015.
- [16] 吴文瑛, 王晓岩, 赵丽, 等. 超声弹性成像、X线钼靶与超声引导下穿刺活检在BI-RADS4类乳腺肿块鉴别诊断中的价值评估[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(3): 377-382. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.020.
Wu WY, Wang XY, Zhao L, et al. Assessment and evaluation of

- ultrasound elastography imaging, mammography and ultrasound-guided needle-aspiration biopsy in differential diagnosis of BI-RADS4 type of breast cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(3): 377-382. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2019.03.020.
- [17] 刘迪,贺松,牛向欣,等. 磁共振成像、超声弹性成像、X线在乳腺癌临床诊断中的应用价值研究[J]. 影像科学与光化学, 2021, 39(5):749-753. doi:10.7517/issn.1674-0475.210209.
- Liu D, He S, Niu XX, et al. Application value of magnetic resonance imaging, ultrasonic elastography and X-ray in clinical diagnosis of breast cancer[J]. Imaging Science and Photochemistry, 2021, 39(5):749-753. doi:10.7517/issn.1674-0475.210209.
- [18] 丰波,黄巧燕,罗晴霞,等. 超声弹性成像比值法在乳腺非肿块型病变良恶性鉴别诊断中的应用研究[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(6):499-502. doi: 10.3969/j.issn.1002-0101.2020.06.006.
- Feng B, Huang QY, Luo QX, et al. Application of elastography ratio in differential diagnosis of benign and malignant breast non-mass lesions[J]. Chinese Journal of Ultrasound in Medicine, 2020, 36(6):499-502. doi: 10.3969/j.issn.1002-0101.2020.06.006.
- [19] 佟力军,王洪海. 膜联蛋白A7及血管内皮生长因子在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 大连医科大学学报, 2021, 43(3):204-209. doi:10.11724/jdmu.2021.03.03.
- Tong LJ, Wang HH. Expression and clinical significance of annexin A7 and vascular endothelial growth factor in breast cancer[J]. Journal of Dalian Medical University, 2021, 43(3):204-209. doi:10.11724/jdmu.2021.03.03.
- [20] 马赛,安峰,李立恒,等. 癌胚抗原相关细胞黏附分子6和增殖细胞核抗原在涎腺黏液表皮样癌中的表达及临床意义[J]. 安徽医药, 2021, 25(7): 1369-1372. doi: 10.3969/j. issn. 1009-6469.2021.07.024.
- Ma S, An F, Li LH, et al. Expression and clinical significance of CEACAM 6 and Ki-67 in mucoepidermoid carcinoma of salivary glands[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2021, 25(7): 1369-1372. doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.07.024.
- [21] Zhang YN, Zhou YD, Mao F, et al. Ki-67 index, progesterone receptor expression, histologic grade and tumor size in predicting breast cancer recurrence risk: a consecutive cohort study[J]. Cancer Commun (Lond), 2020, 40(4):181-193. doi: 10.1002/cac2.12024.
- [22] 靳凤梅,王惠,马苏美,等. 乳腺癌ABVS表现与ER、PR、Her-2及Ki67的相关性研究[J]. 中国超声医学杂志, 2018, 34(2):115-119. doi:10.3969/j.issn.1002-0101.2018.02.008.
- Jin FM, Wang H, Ma SM, et al. Correlation between features of ABVS and different expressions of ER, PR, Her-2 and Ki67 in breast cancer[J]. Chinese Journal of Ultrasound in Medicine, 2018, 34(2):115-119. doi:10.3969/j.issn.1002-0101.2018.02.008.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:陶鹏,侯岩,赵妩媚. 超声弹性成像应变率比值在乳腺肿块鉴别中的应用及其与乳腺癌相关分子标记物的相关性[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(11):1543-1547. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.11.017

Cite this article as: Tao P, Hou Y, Zhao WM. Application of strain rate ratio of ultrasound elastography in differential diagnosis of breast mass and its correlation with breast cancer-related molecular markers[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(11):1543-1547. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2022.11.017