

· 综述 ·

超声造影及相关新技术在乳腺癌诊疗中的研究进展

闫玉琪¹, 欧 笛², 倪 晨³, 陈 晨⁴, 赖 敏³, 徐 栋^{1, 2}

1. 温州医科大学研究生培养基地(浙江省肿瘤医院), 浙江 杭州 310022;
2. 浙江省肿瘤医院超声医学科, 浙江 杭州 310022;
3. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053;
4. 皖南医学院研究生学院, 安徽 芜湖 241002

[摘要] 乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤,也是女性恶性肿瘤死亡的主要原因。早诊早治可有效提高乳腺癌患者生存率。超声造影是通过向人体注射增强声阻抗作用的微泡,无创、实时显示病灶微灌注信息,从而对病灶进行定性及定量分析的一种检查手段,其与影像组学和分子成像等新技术联合应用在乳腺癌的早期诊断和疗效评估等方面具有潜在临床应用价值。本文就超声造影及相关新技术在乳腺癌诊疗中的研究进展进行综述。

[关键词] 乳腺癌;超声造影;造影剂;区域淋巴结

中图分类号: R737.9; R445.1 文献标志码: A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2023.06.013

Research progress of contrast-enhanced ultrasound and related new technologies in the diagnosis and treatment of breast cancer YAN Yuqi¹, OU Di², NI Chen³, CHEN Chen⁴, LAI Min³, XU Dong^{1,2} (1. Postgraduate Training Base, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, Zhejiang Province, China; 2. Department of Ultrasound Medicine, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China; 3. The Second Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China; 4. The Graduate School of Wannan Medical College, Wuhu 241000, Anhui Province, China)

Correspondence to: XU Dong E-mail: xudong@zjcc.org.cn

[Abstract] Breast cancer is the most prevalent malignancy in women worldwide and the leading cause of death from malignancy in women. Early diagnosis and treatment can effectively improve the survival rate of breast cancer patients. Contrast-enhanced ultrasound is a non-invasive, real-time screening tool for qualitative and quantitative analysis of lesions by injecting microbubbles with enhanced acoustic impedance into the body, and its combined application with new technologies such as radiomics and molecular imaging has potential clinical applications in early diagnosis and efficacy assessment of breast cancer. This article reviewed the research progress of contrast-enhanced ultrasound and related new technologies in the diagnosis and treatment of breast cancer.

[Key words] Breast cancer; Contrast-enhanced ultrasound; Contrast agent; Regional lymph node

2020年全球癌症统计数据^[1]显示,乳腺癌已经超过肺癌成为全球女性发病率最高的恶性肿瘤且发病率逐年上升^[2],严重危害女性健康。提高早期乳腺癌的检出率并进行及时、有效的治疗是降低患者死亡率和提高其生活质量的有效措施。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指

南^[3]推荐乳腺X线摄影和超声检查作为乳腺病变首选的筛查和诊断方法。乳腺X线摄影在检出钙化病灶方面显著优于其他影像学方法,但对致密乳腺及40岁以下患者诊断的准确度欠佳^[4-5]。超声简便易行、无创无辐射,结合彩色多普勒血流成像(color Doppler flow imaging, CDFI)还可获得乳腺病灶和区域淋巴结的血供信息。研

基金项目:浙江省“尖兵”“领雁”研发攻关计划项目(2023C04039)

通信作者:徐 栋 E-mail: xudong@zjcc.org.cn

究^[6]表明, 肿瘤微血管生成在乳腺癌的发展、浸润和转移中起着至关重要的作用, 但CDFI仅能检测直径大于100~200 μm 的血管, 导致肿瘤微血管信息往往被忽略。

超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 是一种纯血池显像技术, 通过向人体内注射增强声阻抗作用的微泡 (约2.5 μm 大小) 获取肿瘤微循环信息, 从而对病灶微血管生成等情况进行评估, 在一定程度上弥补了常规超声的不足。另外, 超声造影结合影像组学及分子影像等新技术在乳腺癌诊疗方面也展现了潜在的临床应用价值。本文就乳腺CEUS的原理及适应证、CEUS在乳腺癌诊疗中的应用、CEUS与相关新技术联合应用的相关进展作简要综述。

1 乳腺CEUS原理

CEUS是将含气颗粒经静脉或体表注射, 通过增加声阻抗放大血流信号, 从而提供病灶微循环信息的一种检查方法。目前临床应用以声诺维 (SonoVue)、示卓安 (Sonazoid) 等第二代造影剂为主, 其由聚合物外壳和内部惰性气体 (如六氟化物或全氟丁烷) 构成, 可在血池中循环更持久, 更有利于医师对病灶进行评估^[7]。

2 CEUS在乳腺癌诊断中的应用

2.1 乳腺病灶良恶性鉴别

目前国内常规应用乳腺影像报告和数据系统 (Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS)^[8]对乳腺病灶进行分类, 将超声表现可疑的病灶归为BI-RADS 4类, 建议对4类及以上病灶进行活检以明确诊断。然而4类及以上结节恶性比例跨度大 (2%~100%), 需结合其他无创评估方法进一步提高良恶性分辨力, 以减少不必要的穿刺活检。CEUS通过定性定量评估病灶微循环及灌注情况, 对常规超声进行补充, 从而提高诊断的准确度^[9]。

既往研究^[10-11]表明, 乳腺良性病变的CEUS多表现为边缘清晰, 病灶和分支血管无强化或均匀强化、增强范围接近或小于灰阶图像范围, 与之相反, 恶性病变多表现为不均匀向心性强化、增强范围大于灰阶图像范围, 存在穿支血管等。常规超声联合CEUS可优化BI-RADS分类, 避免

不必要的活检。Xiao等^[12]提出的CEUS五分法对CEUS图像上的定性特征进行评分, 从而对结节的BI-RADS分类进行重新评估, 结果显示, 重评BI-RADS的灵敏度、准确度和受试者工作特征曲线的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为0.969、0.903和0.895, 显著高于单独BI-RADS评分。贾超等^[13]对506个常规超声归为BI-RADS 4类的乳腺结节按照最大径是否大于20 mm进行分组, 比较两组结节良恶性CEUS定性特征并进行赋值绘制受试者工作特征曲线, 结果显示, CEUS赋值评分法对于>20 mm结节诊断特异度高, 可避免不必要的穿刺。超声定性诊断易受检查医师主观性影响, 因此有学者^[14-15]利用时间-强度曲线分析软件对乳腺病变CEUS图像进行定量研究, 主要研究指标包括达峰时间 (time to peak, TTP)、峰值强度 (peak intensity, PI)、上升支斜率 (wash in slope, WIS)、平均渡越时间 (mean transit time, MTT) 等。Wan等^[14]对91例BI-RADS为3~5类病变的CEUS特征进行定量评估, 结果显示, 恶性病变较良性病变PI更高、WIS更大、TTP更短。Yin等^[15]分析了30例肉芽肿性小叶乳腺炎患者和58例乳腺癌患者的CEUS定量特征, 结果显示, 与乳腺癌相比, 肉芽肿性小叶乳腺炎的TTP更快、WIS更低。由于CEUS的定量诊断应用受到感兴趣区勾画、参数设置等因素的影响, 暂未形成统一的定量诊断标准^[4]。

此外, 超声对表现为非肿块的乳腺癌非常敏感, 但特异度相对较低, 导致临床穿刺活检的增加^[16]。CEUS联合常规超声对乳腺非肿块病变 (non-mass breast lesion, NML) 进行良恶性鉴别可提高诊断的特异度, 在避免漏诊同时减少不必要的穿刺^[17-18]。Zhang等^[16]对119例NML的CEUS特征进行定性及定量研究, 基于二元logistic回归分析构建诊断恶性NML的模型, 结果显示, 增强程度、增强面积和有放射状或穿支血管是建立CEUS诊断标准的独立判断因素。CEUS联合常规超声的BI-RADS分类对恶性NML具有很高的诊断价值, 灵敏度和特异度分别为94.6%和77.8%。

2.2 区域淋巴结状况评估

区域淋巴结状况常用于指导临床分期和

制订治疗策略，是乳腺癌重要的预后指标之一^[18]。乳腺癌前哨淋巴结活检（sentinel lymph node biopsy, SLNB）已逐渐取代传统的腋窝淋巴结清扫来评估早期乳腺癌患者的区域淋巴结情况，SLNB阴性者可豁免腋窝淋巴结清扫^[19]。目前，中国多采用美蓝染色定位前哨淋巴结（sentinel lymph node, SLN），但仅使用蓝染料进行定位的准确度为66%~94%，假阴性率为0%~12%，且患者易产生过敏反应、局部皮瓣坏死等不良反应^[20]。既往研究^[21-23]显示，经皮CEUS能够追踪淋巴管走行进而精准定位SLN。Luo等^[21]对比经皮CEUS与术中美蓝染色识别SLN的识别率，结果显示，经皮CEUS和美蓝染色的识别率分别为95.64%和92.05%，CEUS有望成为蓝染料示踪剂的替代方案。

CEUS可术前无创诊断SLN评估肿瘤负荷，弥补常规超声的不足。Niu等^[24]使用经皮CEUS对cT₁₋₂N₀乳腺癌患者的SLN进行检查，按照SLN增强模式分为均质性（I）、特征性不均匀（II）、局灶性缺损（III）和无增强（IV），与常规超声诊断性能进行比较并评估肿瘤负荷，结果显示，SLN增强表现为I和II高度提示无转移，而III和IV模式的转移可能性较高。对于SLN转移负荷，100%的I/II型患者转移性SLN < 2个。与传统超声相比，CEUS增强模式在诊断转移性SLN方面表现突出（0.813 vs 0.601， $P < 0.001$ ）。目前，SLNB使用的适应证仍存在一定争议^[25-26]。因此，能否通过CEUS增强模式对早期乳腺癌患者进行分层，进一步选择免于SLNB的患者，仍需要其他研究提供更多循证医学证据。

CEUS引导下SLNB，能够准确评估SLN状况，更好地帮助临床进行决策。Cui等^[27]纳入7项研究进行meta分析，结果显示，CEUS引导下SLNB在诊断SLN病理状态方面的综合灵敏度为98%，特异度为100%，AUC为0.996 8。

综上所述，经皮CEUS能够对SLN进行定位和定性诊断，联合穿刺活检能够更加精准地评估SLN状况，指导临床决策为患者提供精准治疗。

3 CEUS在乳腺癌新辅助治疗效果评估中的应用

新辅助治疗是指在手术前使用的全身治疗，包括新辅助化疗（neoadjuvant chemotherapy, NAC）、新辅助内分泌治疗和靶向治疗等^[28]，其目的在于降期手术、增加保乳率、降期保腋窝和获取药敏信息等^[4]。

目前，评估新辅助治疗效果的常用检查为动态对比增强磁共振成像（dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI），但其在金属植入物和肾功能紊乱患者中使用受限。CEUS使用的超声造影剂主要经肺部代谢，故无肾脏毒性，还可以克服CDFI无法评估微血流灌注的缺点，在评估新辅助治疗效果中有良好的临床应用前景。Lee等^[29]对30例乳腺癌患者在NAC前后进行CEUS和DCE-MRI检查，并将两种检查结果与术后组织病理学检查结果相对比，以比较两者在NAC效果评估中的价值，结果显示，CEUS在疗效评估方面与DCE-MRI价值相当。

此外，CEUS是预测乳腺癌患者NAC效果的潜在工具。Sharma等^[30]对前瞻性纳入30例乳腺癌患者，在NAC前和3个NAC周期的每个周期之后行CEUS，评估CEUS定量参数预测NAC反应的作用，结果显示，在NAC治疗的每个周期中观察到治疗有效者PI平均值降低以及TTP、MTT平均值增加，疗效良好者和疗效一般者之间的PI、TTP和MTT平均值变化百分比差异有统计学意义。Huang等^[31]对143例乳腺癌患者在NAC开始前1周内和2个治疗周期后行CEUS检查，分析CEUS定量参数并通过多元逻辑回归分析构建了反应良好的预测模型，结果显示，NAC治疗2个周期后疗效良好和疗效一般患者的直径、增强最大强度及其变化差异明显，疗效良好组平均TTP变化高于疗效一般者组，CEUS参数结合分子亚型构建的模型在预测疗效良好方面表现出良好的性能（AUC=0.841）。

虽然多项研究^[30-31]结果表明，CEUS参数可用于预测新辅助治疗效果，但在使用CEUS进行评估的时机等问题上，仍未达成共识^[32-33]。

4 CEUS与新技术

4.1 CEUS与深度学习影像组学

影像组学 (radiomics) 于2012年由Lambin等^[34]首次提出, 是对标准医学图像中的数据信息进行高通量挖掘, 定量分析影像与疾病临床和生物学信息的关联, 从而构建分类或预测模型的一种方法^[35]。利用卷积神经网络 (convolutional neural network, CNN) 提取模型训练过程中所谓的“深度”特征的医学图像任务被一些学者称为深度学习影像组学 (deep learning radiomics, DLR)。在CEUS视频的分析方面, DLR比传统影像组学和影像科医师具有更好的诊断效能。Zhu等^[36]从两个中心采集了190个乳腺病灶的CEUS视频, 共提取94个图像特征, 利用影像组学结合XGBoost模型和CNN [使用预训练的18、34、50和101层3D残差网络 (ResNet) 模型] 对CEUS视频中的乳腺病变进行良恶性鉴别, 用AUC评价两种方法及影像科医师的诊断效能, 结果显示, CNN中的3D-ResNet-50模型AUC为0.84, 诊断效能优于XGBoost模型和影像科医师。Chen等^[37]基于超声科医师在时间和特征上通常遵循两种特定的诊断模式, 设计了两个模块 (领域知识引导的时间注意力模块和领域知识引导的通道注意力模块), 将领域知识整合到模型中, 随后在由221个患者组成Breast-CEUS数据集上进行模型验证, 结果显示, 3D-CNN模型可以达到97.2%的灵敏度和86.3%的特异度, 与领域知识的结合使灵敏度提高了3.5%, 特异度提高了6.0%。

基于深度学习的影像组学可对图像特征进行自动提取和量化, 可减少人工分割图像造成的误差, 有望成为实现精准医疗的重要工具, 但是影像组学模型应用于临床仍面临诸多挑战, 医学数据收集的标准化、生物学可解释性的缺乏等问题亟待解决^[38]。

4.2 CEUS与分子成像

超声分子造影剂能够与癌症中表达的某些分子靶向结合, 可用于临床前研究中改进癌症的诊断和治疗效果的评估^[39]。目前开发的超声分子成像造影剂主要有微泡、相变纳米液滴、

气体囊泡。血管内皮生长因子受体2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 是诱导癌症新生血管生成的关键调节因子之一, 常作为超声分子成像的靶标。BR55^[40]是一种新型VEGFR2靶向微泡造影剂, 可用于血管生成的分子成像。Willmann等^[41]对21例乳腺和24例卵巢病变患者进行BR55超声分子成像, 微泡与VEGFR2靶向结合后表现为自由循环的微气泡消失后仍然可见的增强病灶, 按照增强程度分为强、弱、无3种等级, 结果显示, 在77%的恶性卵巢病变和93%的恶性乳腺病变中存在高VEGFR2表达, VEGFR2超声成像信号与免疫组织化学中的VEGFR2表达水平相匹配。超声分子成像研究的可行性已在大量临床前研究和动物实验^[42-45]中得到证实, 但实现从科学研究到临床落地的转化, 仍需要经过多中心、大规模临床试验的评估。

5 总结和展望

随着设备的发展和第二代超声造影剂的应用, CEUS可用于定性及定量评估乳腺病灶微循环情况进而用于疾病诊断和疗效评估, 与常规超声结合可优化BI-RADS分类提高诊断效能, 避免漏诊的同时减少不必要的活检, 但目前CEUS的应用仍有其局限性。首先, 尚未发现提示乳腺恶性肿瘤的特定灌注模式, 指南^[46]尚不推荐CEUS用于临床。其次, CEUS与DLR、超声分子影像等新技术的结合应用仍处于探索阶段, 缺乏临床相关性与科学完整性的标准化评估, 但其展现了为乳腺癌患者提供精确、个性化治疗决策的潜力, 期待未来经过多中心、大规模、前瞻性的研究推动技术进一步成熟, 最终实现新技术的临床应用, 助力中国精准医疗的发展。

[参 考 文 献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.
- [3] GRADISHAR W J, MORAN M S, ABRAHAM J, et al. Breast cancer, version 3. 2022, NCCN clinical practice guidelines in

- oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(6): 691–722.
- [4] 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(2021年版) [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(10): 954–1040.
- [5] WEINSTEIN S P, SLANETZ P J, LEWIN A A, et al. ACR appropriateness criteria[®] supplemental breast cancer screening based on breast density [J]. J Am Coll Radiol, 2021, 18(11): S456–S473.
- [6] SCHNEIDER B P, MILLER K D. Angiogenesis of breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(8): 1782–1790.
- [7] PARK A Y, SEO B K. Up-to-date Doppler techniques for breast tumor vascularity: superb microvascular imaging and contrast-enhanced ultrasound [J]. Ultrasonography, 2018, 37(2): 98–106.
- [8] SPAK D A, PLAXCO J S, SANTIAGO L, et al. BI-RADS[®] fifth edition: a summary of changes [J]. Diagn Interv Imaging, 2017, 98(3): 179–190.
- [9] 杨道辉, 袁海霞, 吴爱琴, 等. 超声造影鉴别诊断乳腺良恶性病变的价值 [J]. 肿瘤影像学, 2021, 30(3): 162–167.
- [10] LIN Z M, CHEN J F, XU F T, et al. Principal component regression-based contrast-enhanced ultrasound evaluation system for the management of BI-RADS US 4a breast masses: objective assistance for radiologists [J]. Ultrasound Med Biol, 2021, 47(7): 1737–1746.
- [11] NIU R L, LI S Y, WANG B, et al. Papillary breast lesions detected using conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound: imaging characteristics and associations with malignancy [J]. Eur J Radiol, 2021, 141: 109788.
- [12] XIAO X Y, DONG L C, JIANG Q C, et al. Incorporating contrast-enhanced ultrasound into the BI-RADS scoring system improves accuracy in breast tumor diagnosis: a preliminary study in China [J]. Ultrasound Med Biol, 2016, 42(11): 2630–2638.
- [13] 贾超, 杜联芳, 史秋生, 等. 超声造影对不同大小BI-RADS 4类乳腺结节的良恶性定性诊断研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2020, 29(4): 343–348.
- [14] WAN C F, DU J, FANG H, et al. Evaluation of breast lesions by contrast enhanced ultrasound: qualitative and quantitative analysis [J]. Eur J Radiol, 2012, 81(4): e444–e450.
- [15] YIN L, AGYEKUM E A, ZHANG Q, et al. Differentiation between granulomatous lobular mastitis and breast cancer using quantitative parameters on contrast-enhanced ultrasound [J]. Front Oncol, 2022, 12: 876487.
- [16] ZHANG F, JIN L F, LI G, et al. The role of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of malignant non-mass breast lesions and exploration of diagnostic criteria [J]. Br J Radiol, 2021, 94(1120): 20200880.
- [17] 高峰, 贾超, 李刚, 等. 超声造影BI-RADS分类诊断乳腺非肿块型病变良恶性的应用研究 [J]. 肿瘤影像学, 2020, 29(6): 525–530.
- [18] CHANG J M, LEUNG J W T, MOY L, et al. Axillary nodal evaluation in breast cancer: state of the art [J]. Radiology, 2020, 295(3): 500–515.
- [19] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 乳腺癌诊疗指南(2022年版) [J]. 中国合理用药探索, 2022, 19(10): 1–26.
- [20] SIMMONS R M, SMITH S M R, OSBORNE M P. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization [J]. Breast J, 2001, 7(3): 181–183.
- [21] LUO J, FENG L T, ZHOU Q, et al. The value of contrast-enhanced ultrasound in determining the location of sentinel lymph nodes in breast cancer [J]. Cancer Imaging, 2021, 21(1): 28.
- [22] LI J, LI H, GUAN L, et al. The value of preoperative sentinel lymph node contrast-enhanced ultrasound for breast cancer: a large, multicenter trial [J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 455.
- [23] HAO Y X, SUN Y, LEI Y T, et al. Percutaneous Sonazoid-enhanced ultrasonography combined with *in vitro* verification for detection and characterization of sentinel lymph nodes in early breast cancer [J]. Eur Radiol, 2021, 31(8): 5894–5901.
- [24] NIU Z H, GAO Y J, XIAO M S, et al. Contrast-enhanced lymphatic US can improve the preoperative diagnostic performance for sentinel lymph nodes in early breast cancer [J]. Eur Radiol, 2023, 33(3): 1593–1602.
- [25] ANDERSSON Y, BERGKVIST L, FRISELL J, et al. Long-term breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes [J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 171(2): 359–369.
- [26] HOUVENAEGHEL G, CLASSE J M, GARBAY J R, et al. Survival impact and predictive factors of axillary recurrence after sentinel biopsy [J]. Eur J Cancer, 2016, 58: 73–82.
- [27] CUI Q X, DAI L, LI J L, et al. Accuracy of CEUS-guided sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a study review and meta-analysis [J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1): 112.
- [28] KORDE L A, SOMERFIELD M R, CAREY L A, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(13): 1485–1505.
- [29] LEE S C, GRANT E, SHETH P, et al. Accuracy of contrast-enhanced ultrasound compared with magnetic resonance imaging in assessing the tumor response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. J Ultrasound Med, 2017, 36(5): 901–911.
- [30] SHARMA A, GROVER S B, MANI C, et al. Contrast enhanced ultrasound quantitative parameters for assessing neoadjuvant chemotherapy response in patients with locally advanced breast cancer [J]. Br J Radiol, 2021, 94(1121): 20201160.
- [31] HUANG Y X, LE J, MIAO A Y, et al. Prediction of treatment responses to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer using contrast-enhanced ultrasound [J]. Gland Surg, 2021, 10(4): 1280–1290.
- [32] KIM Y, KIM S H, SONG B J, et al. Early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy using dynamic contrast-enhanced MRI and ultrasound in breast cancer [J]. Korean J Radiol,

- 2018, 19(4): 682–691.
- [33] LEE Y J, KIM S H, KANG B J, et al. Contrast-enhanced ultrasound for early prediction of response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy [J] . *Ultraschall Med*, 2019, 40(2): 194–204.
- [34] LAMBIN P, RIOS-VELAZQUEZ E, LEIJENAAR R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis [J] . *Eur J Cancer*, 2012, 48(4): 441–446.
- [35] LAMBIN P, LEIJENAAR R T H, DEIST T M, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine [J] . *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(12): 749–762.
- [36] ZHU J Y, HE H L, LIN Z M, et al. Ultrasound-based radiomics analysis for differentiating benign and malignant breast lesions: From static images to CEUS video analysis [J] . *Front Oncol*, 2022, 12: 951973.
- [37] CHEN C, WANG Y, NIU J W, et al. Domain knowledge powered deep learning for breast cancer diagnosis based on contrast-enhanced ultrasound videos [J] . *IEEE Trans Med Imaging*, 2021, 40(9): 2439–2451.
- [38] 石镇维, 刘再毅. 影像组学研究的困境和出路 [J] . *中华放射学杂志*, 2022, 56(1): 9–11.
- [39] KIESSLING F. Science to practice: the dawn of molecular US imaging for clinical cancer imaging [J] . *Radiology*, 2010, 256(2): 331–333.
- [40] POCHON S, TARDY I, BUSSAT P, et al. BR55: a lipopeptide-based VEGFR2-targeted ultrasound contrast agent for molecular imaging of angiogenesis [J] . *Invest Radiol*, 2010, 45(2): 89–95.
- [41] WILLMANN J K, BONOMO L, TESTA A C, et al. Ultrasound molecular imaging with BR55 in patients with breast and ovarian lesions: first-in-human results [J] . *J Clin Oncol*, 2017, 35(19): 2133–2140.
- [42] BAETKE S C, RIX A, TRANQUART F, et al. Squamous cell carcinoma xenografts: use of VEGFR2-targeted microbubbles for combined functional and molecular US to monitor antiangiogenic therapy effects [J] . *Radiology*, 2016, 278(2): 430–440.
- [43] SMEENGE M, TRANQUART F, MANNAERTS C K, et al. First-in-human ultrasound molecular imaging with a VEGFR2-specific ultrasound molecular contrast agent (BR55) in prostate cancer: a safety and feasibility pilot study [J] . *Invest Radiol*, 2017, 52(7): 419–427.
- [44] KOSAREVA A, ABOU-ELKACEM L, CHOWDHURY S, et al. Seeing the invisible—ultrasound molecular imaging [J] . *Ultrasound Med Biol*, 2020, 46(3): 479–497.
- [45] XU L, DU J, WAN C F, et al. Ultrasound molecular imaging of breast cancer in MCF-7 orthotopic mice using gold nanoshelled poly(lactic-co-glycolic acid) nanocapsules: a novel dual-targeted ultrasound contrast agent [J] . *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 1791–1807.
- [46] SIDHU P S, CANTISANI V, DIETRICH C F, et al. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version) [J] . *Ultraschall Med*, 2018, 39(2): e2–e44.

(收稿日期: 2023-08-08 修回日期: 2023-09-20)