



乳腺癌超声诊断技术的发展历程及协和经验

杨萌, 晋思琦, 朱庆莉, 刘赫, 张璟, 王红燕, 李娜, 张青, 孝梦甦, 张缙熙, 李建初*, 姜玉新*

中国医学科学院&北京协和医学院, 北京协和医院超声医学科, 疑难危重症及罕见病国家重点实验室, 北京 100730

* 联系人, E-mail: jianchu.li@163.com; jiangyuxinxh@163.com

收稿日期: 2021-06-15; 接受日期: 2021-07-20; 网络版发表日期: 2021-08-19

摘要 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 早期诊断对于治疗及预后改善有重要意义. 乳腺超声是乳腺癌的常用影像学筛查及诊断手段. 自20世纪60~70年代至今, 伴随超声成像领域的三次技术革命, 多种新技术不断涌现, 我国乳腺癌超声筛查及诊断已逐渐形成较为成熟的体系. 北京协和医院超声医学科作为国内最早开展相关工作的单位之一, 在该领域作出了卓越的贡献, 部分成果在国际上形成了一定学术影响力. 本文将结合北京协和医院超声医学科乳腺超声的相关工作成果, 对我国乳腺癌的超声诊断技术及其发展历程做一综述.

关键词 乳腺癌, 超声, 技术发展

乳腺癌是最常见的女性恶性肿瘤之一. 世界卫生组织国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)发布的全球最新癌症负担报告显示, 2020年全球乳腺癌新发病例达到226万例, 首次超过肺癌, 成为全球最高发的癌症. 在全球所有因癌症死亡的病例中, 乳腺癌占比约6.9%, 居第五位^[1]. 近年来, 中国乳腺癌发病率亦逐年攀升, 仅2003~2011年, 中国女性乳腺癌的年龄标准化发病率就从21/10万增加到了29/10万^[2]. 早期诊断对于乳腺癌治疗及预后改善具有重要意义. 早期正确诊断并有效治疗的乳腺癌患者具有更高的生存率^[3]. 多种影像学技术有助于乳腺癌早期识别及病变范围评估, 超声成像是其中应用较为广泛的技术之一, 在乳腺癌的筛查、诊断、引导活检、识别淋巴结转移及术后随访等全流程临床诊疗环节方面发挥重要作用. 超声技术的发展进步推动乳腺

癌筛查与早期诊断水平不断提升, 虽然既往国际上普遍将乳腺X线摄影检查作为乳腺癌早期筛查的首选成像方法, 然而致密腺体会显著增加X线检查的假阴性率^[4], 因此国内外指南均推荐对致密型乳腺进行超声检查^[5,6], 中国女性乳腺腺体组织通常较欧美女性更为致密, 故超声成像已成为中国女性乳腺癌机会性筛查的首选方法.

我国乳腺超声检查最早可以追溯至20世纪60~70年代, 应用A型超声进行乳腺肿块的定位判断, 并实现了部分肿块的良恶性鉴别^[7]. 伴随着全球超声成像的三次技术革命, 超声成像在乳腺癌筛查及诊断中的应用日臻成熟. 随后弹性成像、自动乳腺全容积成像、超声光散射断层成像、光声成像等新技术陆续问世, 乳腺癌的超声诊断技术亦不断优化并进入了飞速发展的新时代.

引用格式: 杨萌, 晋思琦, 朱庆莉, 等. 乳腺癌超声诊断技术的发展历程及协和经验. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1092-1100

Yang M, Jin S Q, Zhu Q L, et al. Development of ultrasound diagnosis in breast cancer and the experience of Peking Union Medical College Hospital (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 1092-1100, doi: [10.1360/SSV-2021-0204](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0204)

北京协和医院超声医学科作为国内最早开展乳腺超声工作的单位之一,多年来致力于建立符合中国国情的乳腺癌筛查模式。20世纪90年代末,姜玉新教授成立乳腺超声亚专业组,并于1996年起带领团队对乳腺癌筛查及早期诊断进行了系统、深入的研究,通过标准、规范的多中心循证研究,建立了符合中国国情的乳腺癌筛查模式,形成行业标准,并输出协和标准。不仅为我国乳腺癌超声诊断技术的发展作出卓越贡献,也为国际同领域提供基于循证数据的中国标准,在国际上形成了一定学术影响力。本文将结合北京协和医院超声医学科乳腺超声的相关工作成果,对我国乳腺癌的超声诊断技术及其发展历程做一综述。

1 三次超声技术革命推动乳腺超声成像发展

从20世纪50~90年代,超声成像领域发生了从B型超声(brightness mode ultrasound, BUS)到彩色多普勒超声,再到超声造影的三次技术革命,成为超声成像临床诊疗应用的强大助推力。

20世纪50年代B型超声的问世,带来超声领域第一次技术革命。B型超声首次将声像图由一维波形图转换为二维灰阶图像,超声图像更为直观且分辨率显著提升。B型超声初问世便应用于多种腹腔深部脏器及浅表器官成像,早期超声探头频率较低,浅表器官成像需要在探头和皮肤之间放置水囊以提高近场分辨率。高频线阵探头问世使得乳腺超声图像分辨率及成像质量显著提升,20世纪50年代国外学者即有乳腺癌的B型超声成像报道^[8],国内学者于80年代左右开始应用B型超声探索乳腺肿块诊断价值。北京协和医院超声医学科是国内较早将B型超声成像技术应用于乳腺等浅表器官成像的团队,1983年该团队率先在国内报道B型超声成像对乳腺疾病的诊断应用^[9],于1985年报道了乳腺癌的B型声像图特点的研究结果,并提出乳腺肿瘤超声普筛的理念^[10]。

在乳腺癌B型超声成像临床研究及应用广泛开展的基础上,20世纪70~80年代彩色多普勒超声的问世,开启了超声医学第二次技术革命。1977年,国外学者报道乳腺恶性肿瘤较良性病变具有更丰富的血流信号^[11]。国内段学蕴、张爱宏等人于20世纪90年代较早报道彩色多普勒超声检测乳腺癌周边血流的分布及其

频谱改变^[12]。北京协和医院超声医学科于1986年引入灰阶及彩色多普勒血流双功超声成像仪,成为国内最早一批开展乳腺彩色多普勒超声成像的团队之一。在临床经验的不断积累中,北京协和医院超声科开展并发表了乳腺肿瘤彩色多普勒超声诊断的系列研究结果,如提出以纵横比大于1为阈值鉴别乳腺良恶性病变具有较高的特异性(97.1%)^[13];以血流阻力指数 ≥ 0.70 和搏动指数 ≥ 1.30 作为乳腺癌的鉴别特征,总准确率可达95.5%^[14],提出乳腺癌病变体积与血流丰富程度正相关,与分化程度负相关^[15],并对乳腺癌超声征象的病理组织学基础进行了深入研究^[16,17]。上述基于严谨设计的临床队列研究结果,为提高我国乳腺癌彩色多普勒超声诊断水平提供了重要的循证指导。随着乳腺超声成像技术的日臻成熟,20世纪90年代,学科带头人姜玉新教授带领乳腺亚专业组团队^[18],在不断提高乳腺癌超声诊断效能的同时,与乳腺外科积极合作,进一步开展了乳腺肿块穿刺活检、乳腺肿块术前超声引导定位等工作,实现了临床触诊阴性乳腺病变的准确切除,也为乳腺超声成像的综合型专业人才培养、梯队建设及高水平临床科研工作的发展奠定了牢固的基础。

20世纪90年代,超声造影成像启动了第三次超声技术革命。超声造影技术基于微泡造影剂的非线性声学特性,使被检测目标的背向散射回声增强,可实现较为清晰和实时动态的局部组织血流灌注成像。1997年,Kedar等人^[19]报道注射微泡后乳腺癌组织彩色多普勒图像较注射前血流信号更为丰富,提示超声造影技术有助于提高乳腺癌异常灌注的检出率。同年北京协和医院超声医学科姜玉新教授牵头将第一代超声造影剂Levovist引入国内,与国际同步开展多中心三期临床试验,推动我国超声造影技术的临床应用及研究水平。1998年,国内广州第一军医大学南方医院吴凤林等人^[20]报道了超声造影对乳腺肿块良、恶性鉴别的初步应用尝试。2002年,北京协和乳腺超声亚专业组的研究结果显示Levovist可有效增强乳腺肿块的多普勒血流信号,更好地观察肿瘤血管形态,对乳腺肿块良恶性鉴别具有潜在价值^[21]。此外超声造影微血管成像技术也有助于乳腺病变诊断,超声微血管成像的周围增强模式对乳腺癌的阳性预测值可达94.4%^[22]。超声造影成像辅助乳腺癌前哨淋巴结的定位及定性诊断也是近年来国内外学者的研究热点,协和乳腺超声亚专业

组的前瞻性研究结果提示超声造影增强有助于识别转移性前哨淋巴结, 以造影均匀增强模式为阴性诊断标准, 对前哨淋巴结转移的阴性预测值可达100%^[23], 这一研究工作拓展了超声造影的乳腺临床应用方向。基于前期工作基础及国内外研究数据循证, 2015年北京协和医院超声医学科作为超声造影多中心研究的牵头单位, 主编出版国内第一部《乳腺超声造影临床应用指南》^[24]。

从二维灰阶超声、彩色多普勒超声到超声造影, 三次超声技术革命推动超声成像技术发展, 提高了乳腺癌的超声诊疗效能。在乳腺超声成像技术日臻完善的背景下, 协和乳腺超声亚专业组在全国及北京市开展了卓有成效、高水平的乳腺癌超声早期诊断推广工作, 包括自2010年起, 由北京协和医院姜玉新教授作为专家组组长, 牵头开展国家重大公共卫生服务项目“全国农村妇女乳腺癌筛查”的超声专项培训。2010~2019年间, 该项目共开展51期, 累计培训基层医生5230人次, 目前学员已完成约1980余万人次的乳腺癌超声筛查工作。检出率也由2009年的34.4/10万提高到了2018年的51.7/10万, 显著提高了基层医疗卫生机构的乳腺癌筛查能力。牵头完成国家重大公共卫生服务项目, 首都十大危险疾病科技成果推广专项, 国家级继续教育项目及《中国乳腺癌筛查与早诊早治指南》等多项指南的撰写。2018年7月, 北京协和医院作为国家超声医学质量控制中心, 牵头44家医院启动了“乳腺疾病超声检查与诊断的质量控制体系建设项目”, 制定了我国乳腺超声的报告书写及存图标准, 促进了乳腺超声报告的规范化、同质化、标准化, 帮助提高基层医院乳腺癌超声筛查水平, 引领学科发展。上述工作也为我国乳腺癌超声成像在新型技术研究及临床转化应用的深入探索提供了有力支撑。

2 新型多模态超声成像技术提升乳腺癌诊断水平

20世纪90年代末期, 超声成像技术继续飞速发展, 诸多新技术不断涌现, 为乳腺癌超声诊断注入了新的活力。北京协和医院超声医学科在国际上率先将多项新技术(弹性成像、光散射断层成像、自动乳腺容积成像、超声微血管显像、微小乳腺病变超声引导下术前定位、乳腺癌前哨淋巴结造影、光声-超声双模态

成像等)应用于临床, 包括开展结合超声造影、弹性成像等新技术, 确定适合国情的乳腺癌超声诊断策略, 研究乳腺癌肿瘤新生血管功能成像及其调控机制等, 使得检出病例中T1a早期乳腺癌的比例由10%提高到40%, 为改善患者预后作出贡献。值得注意的是, 虽然新型成像技术层出不穷, 发展迅猛, 但目前国内外指南及共识推荐的乳腺癌超声筛查及诊断方法仍是以二维灰阶和彩色多普勒为代表的传统超声成像技术。新型超声成像技术可为传统成像提供额外的辅助诊断信息, 联合应用多种成像技术有望进一步提高乳腺肿瘤的诊断效率。

2.1 弹性成像技术

超声弹性成像的基本原理是对组织施加外部或内部的机械激励, 使组织产生应变以评估其硬度。超声波可以通过获取回声数据来观察这种微小的位移^[25], 可通过计算机将其转换为直观的二维彩色图像并测量相关参数。由于生物组织的弹性或硬度变化常与异常病理状态相关, 因此超声弹性成像可用于局部组织硬度及病变性质的无创评估。

常用的超声弹性成像技术包括应变弹性成像(strain elastography, SE)、声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)、瞬态弹性成像(transient elastography, TE)、点剪切波弹性成像(point shear-wave elastography, pSWE)和剪切波弹性成像(shear-wave elastography, SWE)。目前超声弹性成像在乳腺癌诊断效率方面是否优于传统超声成像尚无定论, 大部分学者认为弹性成像对乳腺癌的独立诊断准确度仅与传统B型超声成像相当, 敏感性未能显著提升^[26]。亦有研究报道即使病变的B型超声成像特点相似, 其弹性成像结果仍可能不同, 从而提示医生再次评估病灶图像并提高术前诊断准确性^[27]。21世纪初复旦大学附属华山医院徐智章团队^[28]较早报道了超声弹性成像在乳腺良、恶性病变鉴别中的应用经验。同时期北京协和医院超声医学科乳腺亚专业组的研究报道提示联合传统B型超声与弹性成像对乳腺癌的诊断准确度可以达到93.5%, 部分病例的BI-RADS评分在弹性成像的辅助下得到了正确的修正^[29], 其后多个国外团队的研究报道进一步印证了这一结论^[30,31]。一项荟萃分析还指出单独使用弹性成像评估乳腺病灶并不优于单独使用传统B超, 但是对于B超结果阳性的低风险患者,

联合应用弹性成像有助于避免不必要的乳腺活检^[32]. 2015年, 世界超声医学与生物联合会(World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology, WFUMB)正式发布了超声弹性成像应用的国际指南, 肯定了弹性成像在乳腺癌超声诊断中的辅助作用, 同时指出有多种弹性成像方法的诊断效能可能类似^[33]. 2018年, 协和超声科姜玉新教授作为主编之一, 参与发布我国首部《超声E成像临床应用指南》. 该指南基于多中心、大样本队列研究的循证数据, 提出了超声弹性成像的国人诊断标准, 是中国超声医生在弹性成像临床诊断应用领域的重要贡献和成果.

2.2 自动乳腺容积成像

自动乳腺容积成像(automated breast volume scanner, ABVS)是一种三维容积超声成像技术, 可在8~10 min内实现双乳腺自动化扫描及高分辨率三维成像, 不仅有可重复性好、操作者依赖性小等优点, 还可提供二维超声不具备的乳腺冠状面诊断信息^[34]. 北京协和医院超声医学科乳腺亚专业组自2010年起对乳腺自动乳腺容积成像的诊断效率进行探索研究, 结果提示该技术提供的冠状面诊断信息, 对微小病变、导管内病变的识别, 以及占位性病变与不均质腺体的鉴别具有一定优势^[35]. 在此基础上, 进一步研究报道了自动乳腺容积成像对乳腺导管原位癌病变范围的评估符合率达64%, 显著高于传统手持式超声(42%)^[36], 与同期国外研究报道的结果一致^[37]. 国内的一项荟萃分析也指出ABVS对乳腺癌诊断具有较高的敏感性(92%, 95% CI: 89.9%~93.8%)和特异性(84.9%, 95% CI: 82.4%~87.0%)^[38].

基于自动乳腺容积成像客观且可重复性好的成像技术优势, 2017年, 美国通用电气公司(General Electric, GE)在中国的第一个国家级自动全乳超声远程读图中心于北京协和医院超声医学科落成, 通过进一步的多中心大样本临床研究循证支持该技术的应用指征和价值, 也对该技术在我国超声医学领域的研究及应用推广具有积极推动作用.

2.3 超声光散射断层成像

超声光散射断层成像是一种融合了传统B型超声成像和光散射断层成像(diffuse optical tomography, DOT)的新型功能成像技术, 它通过B型超声进行病灶

定位, 应用DOT根据不同组织对特定波长光吸收率的差异, 实现病变组织内总血红蛋白、含氧血红蛋白及脱氧血红蛋白浓度的测定^[39]. 由于恶性肿瘤的代谢异常会先于形态学异常出现, US-DOT能够显示病变异常血供及氧耗的特点有望进一步提高乳腺癌的早期诊断准确率. 2007年起, 北京协和医院超声医学科乳腺亚专业组与新博医疗技术有限公司合作开发超声光散射断层成像技术(ultrasound-guided diffuse optical tomography, US-DOT), 是医用融合影像的成功范例.

协和乳腺超声亚专业组的研究指出乳腺恶性病变内的总血红蛋白浓度明显高于良性病变, 当阈值设定为140 $\mu\text{mol/L}$ 时, 诊断敏感性和特异性分别可以达到83.9%和66.7%, 提示US-DOT具有鉴别乳腺良恶性病变的潜在价值^[40], 同时将US-DOT与彩色多普勒超声结合可以进一步评估乳腺肿瘤的血管新生情况^[41]. 后续研究将US-DOT应用于腋窝淋巴结评估, 发现总血红蛋白浓度是侵袭性乳腺癌发生腋窝淋巴结转移的一个独立预测因素^[42]. 协和乳腺超声亚专业组也是目前应用该技术在国内外发表临床研究论文最多的团队之一.

2.4 光声成像

光声成像(photoacoustic imaging, PAI)基于光声效应原理, 是一种新型生物医学成像技术, 它结合了光学成像高对比度及声学成像强穿透力的特点, 可同时获得高分辨率的组织超声形态及光学功能成像^[43]. 乳腺癌可引起病变部位微循环改变, 如新生血管形成和血氧饱和度异常. 应用脉冲激光从外部照射乳腺, 散射光子在病变部位吸收并瞬时加热导致组织热膨胀, 产生超声波, 即光声信号, 通过超声探头接收信号并进行高分辨重建成像.

目前, 应用光声成像诊断乳腺肿瘤已成为国内外研究热点. 荷兰Heijblom等人^[44,45]应用Twente Photoacoustic Mammoscope乳腺光声成像系统, 对乳腺新生血管成像并辅助诊断乳腺恶性病变. 日本东京大学/佳能联合研究中心团队研发Photoacoustic Mammography (PAM)乳腺光声成像系统, 研究结果提示该系统血管细节显示能力优于MRI^[46]. 北京协和医院超声医学科光声成像团队与迈瑞公司合作自主研发基于高端临床超声成像设备(Resona 7, 中国迈瑞生物医疗电子有限公司)的医用光声/超声双模态二维及三维成像系统^[47],

可对乳腺良、恶性结节进行二维/三维光声成像并对光声信号进行定量和半定量分析, 2019年在国际上率先报道乳腺肿瘤三维光声血氧成像研究结果, 提示乳腺良、恶性病变的局部光声信号分布及血氧饱和度有显著差异, 病变周边及内部血氧饱和度分布对乳腺癌的诊断敏感性100%, 特异性75%, 提示光声血氧成像对于乳腺肿瘤鉴别诊断具有潜在价值^[48]; 北京协和医院超声医学科作为国内首个发表乳腺肿瘤光声成像临床研究的团队, 此后陆续在光学一区杂志发表乳腺光声成像的研究结果, 包括通过定量分析光声成像血红蛋白分布特点, 实现乳腺肿瘤鉴别诊断敏感性80.8%, 特异性85.7%; 联合应用光声成像的血红蛋白分布特点及相对血氧饱和度两项指标, 对乳腺导管病变的诊断敏感性90%, 特异性87.5%, 并可更准确地判断BI-RADS诊断分级^[49,50]; 上述研究成果在国际上处于较为领先的水平。光声/超声成像有助于提升肿瘤相关血管结构的成像精度及病变区域相对血氧饱和度的功能信息, 具有良好的临床应用潜能及发展前景。2020年底, 美国FDA在全球首次审批通过了SenoMedical公司的乳腺光声成像设备, 协和超声团队研发的医用光声成像设备也于2019年底获得SFDA“医疗设备创新特别审查程序”并于2021年启动临床注册研究, 提示光声成像的临床应用价值已在全球范围内得到认可及关注, 通过临床多中心前瞻队列研究将有助于深入探索其诊断价值。

2.5 微小血管成像

微小血管成像是一类能够检测病灶内微小血管的新兴多普勒超声成像技术。目前已成功实现临床应用的包括超微血管成像(superb microvascular imaging, SMI; Toshiba Medical Systems, Tokyo, 日本)、平面波超敏感血流显像(planewave ultrasensitive imaging, AngioPLUS; SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, 法国)及锐微成像技术(MV-Flow imaging, Samsung Medison, Seoul, 韩国)等。其中, 超微血管成像可有效分离血流信号与组织运动产生的伪影, 通过自适应算法消除杂波同时保留低速微血流信号, 具有较少的运动伪像、高帧频、高分辨率及无需造影剂的特点, 一方面智能3D-SMI可通过重建二维血流图像实现三维血流模式的可视化, 另一方面可定量测量病灶血流丰富程度(vascular index, VI)^[51,52]。北京协和医院超声医学科乳

腺亚专业组自2016年起在国内率先开展对乳腺SMI诊断效能的探索性研究, 结果显示智能3D-SMI测量病变VI值4.0作为临界值时, 对于诊断乳腺良恶性病变有较好的诊断效能, 常规超声联合SMI诊断可提高BI-RADS诊断准确率、阳性预测值, 减少良性病变不必要的活检^[53,54]。SMI作为一种非侵入性工具可提供关于乳腺病变丰富的血流信息, 具有良好的临床应用前景。

近年来北京协和医院超声医学科乳腺亚专业组在乳腺肿瘤新型超声成像技术的研发及临床转化应用方面深耕不辍, 行稳致远, 研究成果共发表文章30余篇, 先后获得教育部科技进步奖等省部级科技成果奖3次。在临床、学术及应用推广方面, 都为我国乃至国际乳腺超声筛查及早期诊断工作提供了积极的循证支持和实践指导。

3 乳腺癌超声诊断技术展望

操作者依赖性传统乳腺超声的局限性之一, 乳腺超声报告的准确性很大程度上与医师经验相关。因此, 人工智能(artificial intelligence, AI)诊断成为近年来乳腺超声诊断的研究热点。通过深度学习可以自动完成海量图像的数据提取, 并基于图像特征与病理结果的训练和验证实现自动诊断。S-detect是一种基于深度学习的乳腺智能诊断系统, 可以实现自动识别病变边界, 并依据BI-RADS标准对可疑病变分级^[55]。2018年, 北京协和医院超声医学科乳腺亚专业组开展国内单中心临床研究, 评估基于S-detect的AI技术诊断乳腺病灶的有效性及其潜在临床价值并已发表多篇研究报道。相较于乳腺超声专家, S-detect对乳腺纤维腺瘤及BI-RADS4a级乳腺病灶的诊断特异性均有提升^[56-58]。为了进一步验证S-detect的诊断效能, 北京协和医院联合中华医学会超声医学分会牵头了S-detect乳腺肿瘤诊断的全国多中心研究项目, 姜玉新教授任项目组组长, 为国内乳腺癌超声诊断向AI时代迈进跨出了重要的一步。

随着各类新型超声成像技术临床应用可行性及诊断价值验证认可, 乳腺肿瘤的影像学诊断思路已由传统单模态成像进展为多模态影像联合应用以提高整体诊断效能。Cho等人^[59]的前瞻性研究就表明对于乳腺癌保守治疗患者, 联合乳腺X线及超声相较于单独使用X线有更高的癌症进展检出率, 提示乳腺超声对乳

腺癌具有较好的疗效监测价值. 与此同时, 乳腺癌的超声诊断重点也逐渐从原发病灶的识别、定位转向患者的预后判断及疗效评估, 尤其是基于多中心大样本量的影像学数据、临床数据、生物学指标及预后指标, 将多组学信息采用人工智能及机器学习等方法融合分析, 建立乳腺组肿瘤的综合诊断、评估、预后预测模型, 已成为备受关注的精准诊疗研究方向. 例如, 通过原发病灶声像图特征预测腋窝淋巴结转移风险^[60]及分子分型^[61]等, 均为目前国内外较前沿的研究方向. 此外, 通过超声微泡靶标乳腺癌标记物并包载靶向治疗药物, 将分子影像学方法与超声空化作用联合, 实现乳腺癌靶向成像及治疗, 也是目前探索个性化诊疗方案的热门研究领域之一^[62]. 其优点在于不但能够实现乳腺癌标记物的活体可视化成像, 亦可通过超声靶向引导定点药物释放, 实现精准靶向的诊疗一体化, 是乳腺癌超声诊疗有良好前景的发展方向之一^[63,64].

在学科融通的背景下, 医学成像正面临新的交叉研究技术变革, 研究方法的创新和飞速发展正引领乳腺肿瘤及多种疾病的超声成像走向多模态、全维度、更精准的诊疗模式.

4 结语

在国内乳腺癌超声诊断技术发展的几十年历程中, 北京协和医院超声医学科与国内超声同行始终勤奋耕耘, 勇于创新, 积极开展超声的乳腺肿瘤筛查诊断及新技术应用的临床前沿研究, 努力提高中国超声学科的国际学术影响力, 为国内乃至世界乳腺超声学界作出了贡献. 未来协和超声团队将继续保持“协和标准”, 秉承严谨求真的临床及科学态度, 与超声同道们共同致力于超声学科建设, 推动学科发展, 培育超声人才梯队, 为保障人民健康而砥砺前行.

参考文献

- Weiderpass E, Wild C P, Stewart B W, et al. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. 2021. <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-Cancer-Research-For-Cancer-Prevention-2020>
- Li T, Mello-Thoms C, Brennan P C. Descriptive epidemiology of breast cancer in China: incidence, mortality, survival and prevalence. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 159: 395–406
- Oeffinger K C, Fontham E T H, Etzioni R, et al. Breast cancer screening for women at average risk. *JAMA*, 2015, 314: 1599
- Mandelson M T, Oestreich N, Porter P L, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Institute*, 2000, 92: 1081–1087
- He J, Chen W Q, Li N, et al. China Guideline for the Screening and Early Detection of Female Breast Cancer (2021, Beijing) (in Chinese). *China Cancer*, 2021, 30: 161–191 [赫捷, 陈万青, 李霓, 等. 中国女性乳腺癌筛查与早诊早治指南(2021, 北京). *中国肿瘤*, 2021, 30: 161–191]
- Daly M B, Pal T, Berry M P, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Clin Oncol*, 2021, 19: 77–102
- Li Q S, Li J L. The development of ultrasonography in superficial organs in China (in Chinese). Review and Prospect of the Development of Ultrasound Medicine in China-Essay selection for Celebrating the 50th Anniversary of Ultrasound Diagnosis in China. 2008. 6 [李泉水, 李俊来. 我国浅表器官超声的发展历程. *中国超声医学发展回顾与展望——庆祝中国超声诊断50年征文选编*. 2008. 6]
- Howry D H, Stott D A, Bliss W R. The ultrasonic visualization of carcinoma of the breast and other soft-tissue structures. *Cancer*, 1954, 7: 354–358
- Zhang J X, Shi J M. Preliminary application of gray scale ultrasound imaging in breast diseases (in Chinese). *Chin J Surg*, 1983, 21: 68–69+125 [张缙熙, 石健民. 灰阶超声显象对乳腺疾病的初步应用. *中华外科杂志*, 1983, 2: 68–69+125]
- Zhang J X. Application and development of breast ultrasound diagnosis (in Chinese). *Chin J Ultrasound Med*, 1985, S1: 21–26 [张缙熙. 乳腺超声诊断的应用及发展. *中国超声医学杂志*, 1985, S1: 21–26]
- Wells P N T, Halliwell M, Skidmore R, et al. Tumour detection by ultrasonic Doppler blood-flow signals. *Ultrasonics*, 1977, 15: 231–232
- Duan X Y, Zhang A H, Chen S W, et al. Detection of blood flow disturbance and spectrum around the breast masses (in Chinese). *Chin J Sonogr*, 1993, 4: 127–128+3 [段学蕴, 张爱宏, 陈松旺, 等. 彩色多普勒检测乳腺癌周边血流分布及其频谱改变. *中华超声影像学杂志*, 1993, 4: 127–128+3]

- 13 Fu X S, Lv K, Li H L. Significance of height/width ratio of breast neoplasms probed with high frequency ultrasound (in Chinese). *Chin J Med Imaging Technol*, 1999, 15: 496 [傅先水, 吕珂, 李慧玲. 高频探头对乳腺肿瘤纵横比测定的价值. *中国医学影像技术*, 1999, 15: 496]
- 14 Fu X S, Lv K, Zhang J X, et al. Significance of resistance index and pulsatility index in differential diagnosis of breast neoplasm (in Chinese). *Acta Acad Med Sin*, 1998, 6: 454–458 [傅先水, 吕珂, 张绍熙, 等. 阻力指数和搏动指数测定在乳腺肿瘤鉴别诊断中的应用. *中国医学科学院学报*, 1998, 6: 454–458]
- 15 Zhu Q L, Jiang Y X, Sun Q, et al. Assessment of the breast cancer vascularity by color Doppler sonography (in Chinese). *Chin J Sonogr*, 2006, 2: 109–112 [朱庆莉, 姜玉新, 孙强, 等. 乳腺癌彩色多普勒血流显像的多因素分析. *中华超声影像学杂志*, 2006, 2: 109–112]
- 16 Zhu Q L, Jiang Y X, Sun Q, et al. Value of sonographic appearance of breast cancer in prediction of histologic type (in Chinese). *Chin J Sonogr*, 2005, 9: 674–677 [朱庆莉, 姜玉新, 孙强, 等. 乳腺癌超声征象与病理组织学类型及组织学分级的联系. *中华超声影像学杂志*, 2005, 9: 674–677]
- 17 Li H L, Jiang Y X, Hao Y Z, et al. Value of ultrasound in diagnosis of breast malignant lesions (in Chinese). *Chin J Med Imaging Technol*, 2006, 6: 870–872 [李洪林, 姜玉新, 郝玉芝, 等. 超声对乳腺恶性病变的诊断价值. *中国医学影像技术*, 2006, 6: 870–872]
- 18 Jiang Y X, Rong X Y, Sun Q, et al. Preoperative localization of non-palpable breast lesion guided by ultrasonography (in Chinese). *Chin J Sonogr*, 2000, 11: 5–6 [姜玉新, 荣雪余, 孙强, 等. 乳腺肿块的术前超声引导定位. *中华超声影像学杂志*, 2000, 11: 5–6]
- 19 Kedar R P, Cosgrove D, McCready V R, et al. Microbubble contrast agent for color Doppler US: effect on breast masses. *Work in progress. Radiology*, 1996, 198: 679–686
- 20 Wu F L, Cui Z W, Gong W B, et al. The primary study of color Doppler signals in breast tumors enhanced with intravenous ultrasound contrast agent (in Chinese). *Chin J Ultrasound in Med*, 1998, 14: 13 [吴凤林, 崔智文, 龚渭冰, 等. 经静脉声学造影剂增强乳腺肿块彩色血流信号的初步研究. *中国超声医学杂志*, 1998, 14: 13]
- 21 Rong X Y, Sun Q, Jiang Y X. Clinical evaluation of contrast-enhanced power Doppler in diagnosing of breast masses (in Chinese). *Chin J Sonogr*, 2002, 11: 29–32 [荣雪余, 孙强, 姜玉新. 能量多普勒超声造影在乳腺肿瘤诊断中的应用研究. *中华超声影像学杂志*, 2002, 11: 29–32]
- 22 Liu H, Jiang Y X, Liu J B, et al. Evaluation of breast lesions with contrast-enhanced ultrasound using the microvascular imaging technique: initial observations. *Breast*, 2008, 17: 532–539
- 23 Zhao J, Zhang J, Zhu Q L, et al. The value of contrast-enhanced ultrasound for sentinel lymph node identification and characterisation in pre-operative breast cancer patients: a prospective study. *Eur Radiol*, 2018, 28: 1654–1661
- 24 Society of Ultrasound. Chinese Doctor Association. Guidelines for Clinical Application of Contrast-enhanced Ultrasound in China (in Chinese). Beijing: People's Medical Publishing House, 2017 [中国医师协会超声医师分会(编). 中国医师协会超声医师分会指南丛书中国超声造影临床应用指南. 北京: 人民卫生出版社, 2017]
- 25 Bamber J, Cosgrove D, Dietrich C F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: basic principles and technology. *Ultraschall Med*, 2013, 34: 169–184
- 26 Sim Y T, Vinnicombe S, Whelehan P, et al. Value of shear-wave elastography in the diagnosis of symptomatic invasive lobular breast cancer. *Clin Radiol*, 2015, 70: 604–609
- 27 Guo R, Lu G, Qin B, et al. Ultrasound imaging technologies for breast cancer detection and management: a review. *Ultrasound Med Biol*, 2018, 44: 37–70
- 28 Wang Y, Wang Y, Zhang X M, et al. Evaluation of elastography application in differentiating benign and malignant breast tumors (in Chinese). *Chin J Med Imaging Technol*, 2005, 4: 79–81 [王怡, 王涌, 张希敏, 等. 组织弹性成像鉴别乳腺良恶性肿块的价值评估. *中国医学影像技术*, 2005, 4: 79–81]
- 29 Zhu Q L, Jiang Y X, Liu J B, et al. Real-time ultrasound elastography: its potential role in assessment of breast lesions. *Ultrasound Med Biol*, 2008, 34: 1232–1238
- 30 Berg W A, Cosgrove D O, Doré C J, et al. Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: the BE1 multinational study of 939 masses. *Radiology*, 2012, 262: 435–449
- 31 Lee S H, Chang J M, Kim W H, et al. Differentiation of benign from malignant solid breast masses: comparison of two-dimensional and three-dimensional shear-wave elastography. *Eur Radiol*, 2013, 23: 1015–1026
- 32 Sadigh G, Carlos R C, Neal C H, et al. Ultrasonographic differentiation of malignant from benign breast lesions: a meta-analytic comparison of elasticity and BIRADS scoring. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 133: 23–35
- 33 Barr R G, Nakashima K, Amy D, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: part 2: breast.

- [Ultrasound Med Biol](#), 2015, 41: 1148–1160
- 34 Rella R, Belli P, Giuliani M, et al. Automated breast ultrasonography (ABUS) in the screening and diagnostic setting. [Academic Radiol](#), 2018, 25: 1457–1470
 - 35 Wang H Y, Jiang Y X, Zhu Q L, et al. Differentiation of benign and malignant breast lesions: a comparison between automatically generated breast volume scans and handheld ultrasound examinations. [Eur J Radiol](#), 2012, 81: 3190–3200
 - 36 Li N, Jiang Y X, Zhu Q L, et al. Accuracy of an automated breast volume ultrasound system for assessment of the pre-operative extent of pure ductal carcinoma *in situ*: comparison with a conventional handheld ultrasound examination. [Ultrasound Med Biol](#), 2013, 39: 2255–2263
 - 37 Choi E J, Choi H, Park E H, et al. Evaluation of an automated breast volume scanner according to the fifth edition of BI-RADS for breast ultrasound compared with hand-held ultrasound. [Eur J Radiol](#), 2018, 99: 138–145
 - 38 Meng Z, Chen C, Zhu Y, et al. Diagnostic performance of the automated breast volume scanner: a systematic review of inter-rater reliability/agreement and meta-analysis of diagnostic accuracy for differentiating benign and malignant breast lesions. [Eur Radiol](#), 2015, 25: 3638–3647
 - 39 Zhu Q, Poplack S. A review of optical breast imaging: multi-modality systems for breast cancer diagnosis. [Eur J Radiol](#), 2020, 129: 109067
 - 40 You S S, Jiang Y X, Zhu Q L, et al. US-guided diffused optical tomography: a promising functional imaging technique in breast lesions. [Eur Radiol](#), 2010, 20: 309–317
 - 41 Zhu Q, You S, Jiang Y, et al. Detecting angiogenesis in breast tumors: comparison of color Doppler flow imaging with ultrasound-guided diffuse optical tomography. [Ultrasound Med Biol](#), 2011, 37: 862–869
 - 42 Zhu Q, Xiao M, You S, et al. Ultrasound-guided diffuse optical tomography (DOT) of invasive breast carcinoma: does tumour total haemoglobin concentration contribute to the prediction of axillary lymph node status? [Eur J Radiol](#), 2012, 81: 3185–3189
 - 43 Zhang R, Yang M, Jiang Y X. Photoacoustic imaging and its clinical applications (in Chinese). *Med J Peking Union Med College Hospital*, 2019, 10: 381–386 [张睿, 杨萌, 姜玉新. 光声成像技术及其临床应用. *协和医学杂志*, 2019, 10: 381–386]
 - 44 Heijblom M, Piras D, Xia W, et al. Visualizing breast cancer using the Twente photoacoustic mammoscope: what do we learn from twelve new patient measurements? [Opt Express](#), 2012, 20: 11582
 - 45 Heijblom M, Piras D, van den Engh F M, et al. The state of the art in breast imaging using the twente photoacoustic mammoscope: results from 31 measurements on malignancies. [Eur Radiol](#), 2016, 26: 3874–3887
 - 46 Toi M, Asao Y, Matsumoto Y, et al. Visualization of tumor-related blood vessels in human breast by photoacoustic imaging system with a hemispherical detector array. [Sci Rep](#), 2017, 7: 41970
 - 47 Tang T H, Liu S R, Wang M, et al. Photoacoustic imaging technology and its clinical application of breast tumors (in Chinese). *Med J Peking Union Med College Hospital*, 2021, 12: 92–98 [唐天虹, 刘思锐, 王铭, 等. 光声成像技术及其在乳腺肿瘤诊断中的应用. *协和医学杂志*, 2021, 12: 92–98]
 - 48 Yang M, Zhao L, Yang F, et al. Quantitative analysis of breast tumours aided by three-dimensional photoacoustic/ultrasound functional imaging. [Sci Rep](#), 2020, 10: 8047
 - 49 Zhang R, Zhao L Y, Zhao C Y, et al. Exploring the diagnostic value of photoacoustic imaging for breast cancer: the identification of regional photoacoustic signal differences of breast tumors. [Biomed Opt Express](#), 2021, 12: 1407
 - 50 Wang M, Zhao L, Wei Y, et al. Functional photoacoustic/ultrasound imaging for the assessment of breast intraductal lesions: preliminary clinical findings. [Biomed Opt Express](#), 2021, 12: 1236
 - 51 Zhao Y F, Zhou P, Liu W G, et al. Application of a novel microvascular imaging technique in breast lesion evaluation. [Ultrasound Med Biol](#), 2016, 42: 2097–2105
 - 52 Park A Y, Kwon M, Woo O H, et al. A prospective study on the value of ultrasound microflow assessment to distinguish malignant from benign solid breast masses: association between ultrasound parameters and histologic microvessel densities. [Korean J Radiol](#), 2019, 20: 759
 - 53 Zhang X Y, Zhang L, Li N, et al. Vascular index measured by smart 3-D superb microvascular imaging can help to differentiate malignant and benign breast lesion. [CMAR](#), 2019, 11: 5481–5487
 - 54 Cai S M, Wang H Y, Zhang X Y, et al. The vascular index of superb microvascular imaging can improve the diagnostic accuracy for breast imaging reporting and data system category 4 breast lesions. [CMAR](#), 2020, Volume 12: 1819–1826
 - 55 Bartolotta T V, Orlando A A M, Spatafora L, et al. S-Detect characterization of focal breast lesions according to the US BI RADS lexicon: a pictorial essay. [J Ultrasound](#), 2020, 23: 207–215
 - 56 Zhao C, Xiao M, Liu H, et al. Reducing the number of unnecessary biopsies of US-BI-RADS 4a lesions through a deep learning method for

- residents-in-training: a cross-sectional study. [BMJ Open](#), 2020, 10: e035757
- 57 Xiao M, Zhao C, Zhu Q, et al. An investigation of the classification accuracy of a deep learning framework-based computer-aided diagnosis system in different pathological types of breast lesions. [J Thorac Dis](#), 2019, 11: 5023–5031
- 58 Zhao C, Xiao M, Jiang Y, et al. Feasibility of computer-assisted diagnosis for breast ultrasound: the results of the diagnostic performance of S-detect from a single center in China. [CMAR](#), 2019, 11: 921–930
- 59 Cho N, Han W, Han B K, et al. Breast cancer screening with mammography plus ultrasonography or magnetic resonance imaging in women 50 years or younger at diagnosis and treated with breast conservation therapy. [JAMA Oncol](#), 2017, 3: 1495
- 60 Guo Q, Dong Z, Zhang L, et al. Ultrasound features of breast cancer for predicting axillary lymph node metastasis. [J Ultrasound Med](#), 2018, 37: 1354–1353
- 61 Zhang X, Li H, Wang C, et al. Evaluating the accuracy of breast cancer and molecular subtype diagnosis by ultrasound image deep learning model. [Front Oncol](#), 2021, 11: 623506
- 62 Bachawal S V, Jensen K C, Wilson K E, et al. Breast cancer detection by B7-H3-targeted ultrasound molecular imaging. [Cancer Res](#), 2015, 75: 2501–2509
- 63 Ji Y, Han Z, Shao L, et al. Evaluation of *in vivo* antitumor effects of low-frequency ultrasound-mediated miRNA-133a microbubble delivery in breast cancer. [Cancer Med](#), 2016, 5: 2534–2543
- 64 Shi D, Guo L, Sun X, et al. UTMD inhibit EMT of breast cancer through the ROS/miR-200c/ZEB1 axis. [Sci Rep](#), 2020, 10: 6657

Development of ultrasound diagnosis in breast cancer and the experience of Peking Union Medical College Hospital

YANG Meng, JIN SiQi, ZHU QingLi, LIU He, ZHANG Jing, WANG HongYan, LI Na, ZHANG Qing, XIAO MengSu, ZHANG JinXi, LI JianChu & JIANG YuXin

National Key Laboratory of Critical and Rare Diseases, Department of Ultrasound, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Breast cancer is one of the most common malignant tumors in women, and early diagnosis is of great significance to improve the prognosis of breast cancer. The most commonly used imaging modality for the screening and diagnosis of breast cancer is breast ultrasonography. Since the 1960s and 1970s, aside from the three revolutions in ultrasonic technology and the continuous emergence of new ultrasonic techniques, a relatively established system has been gradually formed for the screening and diagnosis of breast cancer in China. The Department of Ultrasound Medicine in Peking Union Medical College Hospital (PUMCH) was one of the earliest units to apply ultrasound for the diagnosis of breast lesions in China. PUMCH has dedicated outstanding contributions in this field, with some of the achievements receiving international acclaim. In this review, the development of ultrasonographic diagnosis for breast cancer in China will be summarized, with emphasis on the contributions of PUMCH.

breast cancer, ultrasonography, technology development

doi: [10.1360/SSV-2021-0204](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0204)