

# 基于超声造影的列线图模型预测乳腺癌患者 HER-2 表达的临床价值

林燕霞 吴才标 王小霞

**摘要** **目的** 基于超声造影(CEUS)构建预测乳腺癌患者人表皮生长因子受体 2(HER-2)表达的列线图模型,探讨其临床应用价值。**方法** 选取我院经病理确诊的乳腺癌患者 79 例,根据 HER-2 表达分为 HER-2 阳性组 42 例和 HER-2 阴性组 37 例,比较两组 CEUS 检查结果的差异。应用多因素 Logistic 回归分析预测乳腺癌患者 HER-2 表达的独立影响因素,并构建列线图模型;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,采用 ROC 曲线下面积、一致性指数(C-index)评价模型的区分度;校准曲线评价模型的校准度;决策曲线评价模型的临床适用性。**结果** HER-2 阳性组充盈缺损及穿支血管征占比均高于 HER-2 阴性组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );两组增强强度、增强后范围、增强病灶边缘比较差异均无统计学意义。HER-2 阳性组达峰时间(PT)低于 HER-2 阴性组,曲线下面积(AUC)、上升支斜率(K)均高于 HER-2 阴性组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );两组峰值强度比较差异无统计学意义。多因素 Logistic 回归分析显示,穿支血管征、PT、AUC、K 均为预测乳腺癌患者 HER-2 表达的独立影响因素( $OR = 22.015, 0.381, 1.629, 4.010$ , 均  $P < 0.05$ );基于独立影响因素构建的列线图模型预测乳腺癌患者 HER-2 表达的 C-index 为 0.946, ROC 曲线下面积为 0.946(95% 可信区间: 0.897~0.996),特异度为 84.62%,灵敏度为 97.30%;校准曲线显示,列线图模型预测可能性绝对误差为 0.016;决策曲线显示,当模型概率阈值  $> 17%$  时对乳腺癌患者进行临床干预后获益最大。**结论** 基于 CEUS 的列线图模型可有效预测乳腺癌患者 HER-2 表达。

**关键词** 超声检查;造影剂;乳腺肿瘤;人表皮生长因子受体 2

[中图法分类号]R445.1;R737.9

[文献标识码]A

## Clinical value of nomogram model based on contrast-enhanced ultrasound for predicting human epidermal growth factor receptor 2 expression in breast cancer patients

LIN Yanxia, WU Caibiao, WANG Xiaoxia

Department of Ultrasound Medicine, the Fourth People's Hospital of Haikou, Haikou 571100, China

**ABSTRACT** **Objective** To construct a nomogram model based on contrast-enhanced ultrasound(CEUS) for predicting human epidermal growth factor receptor 2(HER-2) expression in breast cancer patients, and to explore its clinical application value.**Methods** A total of 79 cases of breast cancer diagnosed by pathological examination in our hospital were selected and divided into HER-2 positive group(42 cases) and HER-2 negative group(37 cases) according to the expression of HER-2, and the differences of CEUS examination results between the two groups were compared. Multivariate Logistics regression analysis was used to analyze the independent influencing factors for predicting HER-2 expression in breast cancer patients, and nomogram model was constructed. Receiver operating characteristic(ROC) curve was drawn, and area under the ROC curve and consistency index(C-index) were used to evaluate the differentiation of the model. Calibration curve was used to evaluate the calibration degree of the model. Decision curve was used to analyze the clinical applicability of the model.**Results** The proportion of filling defects and perforator vessels in HER-2 positive group were higher than those in HER-2 negative group, and the differences were statistically significant (both  $P < 0.05$ ). There were no significant difference in enhancement intensity, post-

enhancement range and enhancement lesion margin between the two groups. The peak time (PT) in HER-2 positive group was lower than that in HER-2 negative group, the area under the curve (AUC) and the rising slope (K) were higher than those in HER-2 negative group, the difference were statistically significant (all  $P < 0.05$ ), and the peak intensity between the two groups was not statistically different. Multivariate Logistic regression analysis showed that perforator vessel, PT, AUC and K were independent influencing factors for predicting HER-2 expression in breast cancer patients ( $OR = 22.015, 0.381, 1.629, 4.010$ , all  $P < 0.05$ ). The C-index of HER-2 expression in breast cancer patients was 0.946 by constructing a nomogram model based on the independent influencing factors, the area under ROC curve was 0.946 (95% confidence interval: 0.897~0.996), the specificity was 84.62%, the sensitivity was 97.30%. Calibration curve showed that the absolute error of the prediction possibility of the nomogram model was 0.016. Decision curve analysis showed that when the threshold probability  $> 17\%$ , breast cancer patients might benefit the most after clinical intervention. **Conclusion** The nomogram model based on CEUS can effectively predict HER-2 expression in breast cancer patients.

**KEY WORDS** Ultrasonography; Contrast agent; Breast tumor; Human epidermal growth factor receptor 2

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,在癌症新发病死率中约占 15%<sup>[1]</sup>。乳腺癌治疗方式多样,包括外科手术、化疗、放疗、靶向治疗等。但多项研究<sup>[2-4]</sup>指出人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 表达直接影响乳腺癌患者治疗反应,程瑞等<sup>[5]</sup>研究显示,HER-2 阳性患者对化疗及曲妥珠单抗靶向治疗反应敏感;Cameron 等<sup>[6]</sup>研究显示,早期乳腺癌经曲妥珠单抗靶向治疗后,HER-2 阳性患者的复发风险 ( $HR = 0.80, P < 0.05$ ) 高于 HER-2 阴性患者 ( $HR = 0.73, P < 0.05$ )。因此,早期预测乳腺癌患者 HER-2 表达的高危因素,对临床治疗方案的选择具有重要意义。随着分子生物学及医学影像学发展,越来越多研究<sup>[7-8]</sup>发现,分子生物学行为决定生物病理学特征表现。Han 等<sup>[9]</sup>研究发现可通过 CEUS 图像特征解读乳腺癌患者 HER-2 生物学特征,进而为临床治疗提供指导。本研究基于 CEUS 构建列线图模型,探讨其预测乳腺癌患者 HER-2 表达的临床价值,旨在为临床早期识别乳腺癌 HER-2 阳性患者提供影像学依据。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取 2018 年 2 月至 2019 年 12 月我院经术后病理确诊的女性乳腺癌患者 79 例,年龄 45~60 岁,平均 ( $52.83 \pm 6.12$ ) 岁;病程 6~14 个月,平均 ( $10.92 \pm 2.34$ ) 个月。纳入标准:①均接受乳腺癌全乳切除术治疗,且经术后病理证实;②原发性乳腺癌,术前未进行辅助治疗;③乳腺癌 TNM 分期<sup>[10]</sup> I、II 期。排除标准:①非肿块型乳腺癌;②合并其他器官或组织肿瘤;③依从性差,未能配合随访者。其中 HER-2 阳性患者 42 例

(HER-2 阳性组),HER-2 阴性患者 37 例(HER-2 阴性组)。HER-2 阳性组平均年龄 ( $52.62 \pm 6.37$ ) 岁,平均病程 ( $10.81 \pm 2.23$ ) 个月;乳腺癌 TNM 分期 I 期 19 例,II 期 23 例;吸烟 27 例,饮酒 3 例;超声检测病灶最大径 ( $3.04 \pm 0.75$ ) mm;病灶位于左侧 23 例,右侧 19 例;术后化疗方案以蒽环类药物为主 9 例,蒽环类药物联合紫杉醇 15 例,蒽环类药物与紫杉醇序贯治疗 14 例,其他 4 例。HER-2 阴性组平均年龄 ( $53.05 \pm 5.89$ ) 岁,平均病程 ( $11.02 \pm 2.01$ ) 个月;乳腺癌 TNM 分期 I 期 21 例,II 期 16 例;吸烟 21 例,饮酒 5 例;超声检测病灶最大径 ( $2.93 \pm 0.81$ ) mm;病灶位于左侧 25 例,右侧 12 例;术后化疗方案以蒽环类药物为主 7 例,蒽环类药物联合紫杉醇 12 例,蒽环类药物与紫杉醇序贯治疗 13 例,其他 5 例。两组上述一般资料比较差异均无统计学意义。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

### 二、仪器与方法

1. CEUS 检查:使用迈瑞 Resona R9 彩色多普勒超声诊断仪, L15-3WU 探头,频率 7~12 MHz; 配备 QontraXt 定量分析软件。造影剂使用 SonoVue (意大利 Bracco 公司)。患者取仰卧位,双手上举,充分暴露双乳,常规超声全面检查双侧乳腺及腋下区情况;然后切换至 CEUS 模式,选取病灶彩色血流信号最丰富的切面进行 CEUS 检查。将 25 mg SonoVue 冻干粉与 5.0 ml 氯化钠注射液混合振荡形成微泡混悬液,抽取 2.4 ml 微泡混悬液经肘静脉快速团注,随后使用 5.0 ml 氯化钠注射液冲管,嘱患者平静呼吸,观察并记录至少 3 min 造影动态图像,分析病灶 CEUS 图像特征,包括增强强度(高增强、等增强、低增强)、增强后范围(扩大、不变)、充盈缺损(是、否)、增强病灶边缘(清楚、模糊)、

穿支血管征(有、无),其中充盈缺损是指常规超声观察时实质部分在 CEUS 后出现充盈缺损;同时使用 QontraXt 定量分析软件获取峰值强度(PI)、达峰时间(PT)、曲线下面积(AUC)及上升支斜率(K),所有参数均重复测量 3 次取平均值。以上操作均由两名具有 5 年及以上工作经验的超声医师独立完成,有分歧时协商解决。

2.HER-2 表达检测:采用免疫组织化学染色技术测量患者 HER-2 表达。以磷酸盐缓冲盐(PBS)溶液替代一抗为阴性对照,标本经脱蜡、水化后浸于乙二胺四乙酸(EDTA)中微波修复,修复完成后冷却至室温,充分水洗后采用 PBS 溶液浸洗并滴加兔血清封闭液;加入 HER-2 抗体[艾博抗(上海)贸易有限公司],4 °C 孵育过夜,PBS 冲洗后使用 SP900 生物标记素标记二抗[艾博抗(上海)贸易有限公司];3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色后,苏木素复染,乙醇脱水,二甲苯透明 1 min,中性树脂封片镜检。选取 10 个视野,根据细胞着色情况分为:无着色为-,淡黄色为+,棕黄色++,棕褐色为+++,以-、+为 HER-2 阴性,++、+++为 HER-2 阳性<sup>[11]</sup>。

### 三、统计学处理

应用 SPSS 20.0 统计软件和 R 4.1.3 语言,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或率表示,采用  $\chi^2$  检验。应用多因素 Logistic 回归分析预测乳腺癌患者 HER-2 表达的独立影响因素,并构建列线图模型;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,采用 ROC 曲线下面积、一致性指数(C-index)评价模型的区分度;校准曲线评价模型的校准度;决策曲线评价模型的临床适用性。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、两组 CEUS 检查结果比较

1.HER-2 阳性组充盈缺损及穿支血管征占比均高于 HER-2 阴性组,差异均有统计学意义(均 *P*<0.05);两组增强强度、增强后范围及增强病灶边缘比较差异均无统计学意义。HER-2 阳性组 PT 低于 HER-2 阴性组,AUC、K 均高于 HER-2 阴性组,差异均有统计学意义(均 *P*<0.05);两组 PI 比较差异无统计学意义。见表 1 和图 1,2。

### 二、多因素 Logistic 回归分析预测乳腺癌患者 HER-2 表达的独立影响因素

多因素 Logistic 回归分析显示,穿支血管征、PT、AUC、K 均为预测乳腺癌患者 HER-2 表达的独立影响因素(*OR*=22.015、0.381、1.629、4.010,均 *P*<0.05)。见表 2。

### 三、构建预测乳腺癌患者 HER-2 表达的列线图模型

基于穿支血管征、PT、AUC、K 4 个独立影响因素构建预测乳腺癌患者 HER-2 表达的列线图,列线图中每个变量的分值代表结局时间的贡献程度,根据患者是否有穿支血管征及具体 PT、AUC、K 计算得分,然后根据各预测变量的得分计算总分以预测乳腺癌患者 HER-2 表达阳性的发生风险。见图 3。

### 四、列线图模型的验证与评价

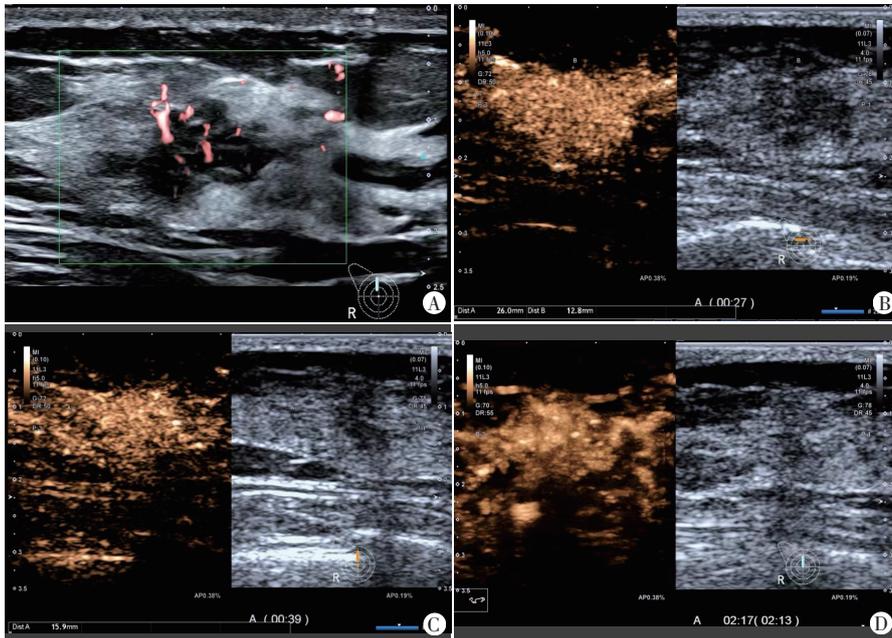
1.区分度:列线图模型预测乳腺癌患者 HER-2 表达的 C-index 为 0.946,ROC 曲线下面积为 0.946(95% 可信区间:0.897~0.996),特异度为 84.62%,灵敏度为 97.30%;提示模型具有良好的区分度。见图 4。

2.校准度:校准曲线显示,列线图模型预测可能性

表 1 两组 CEUS 检查结果比较

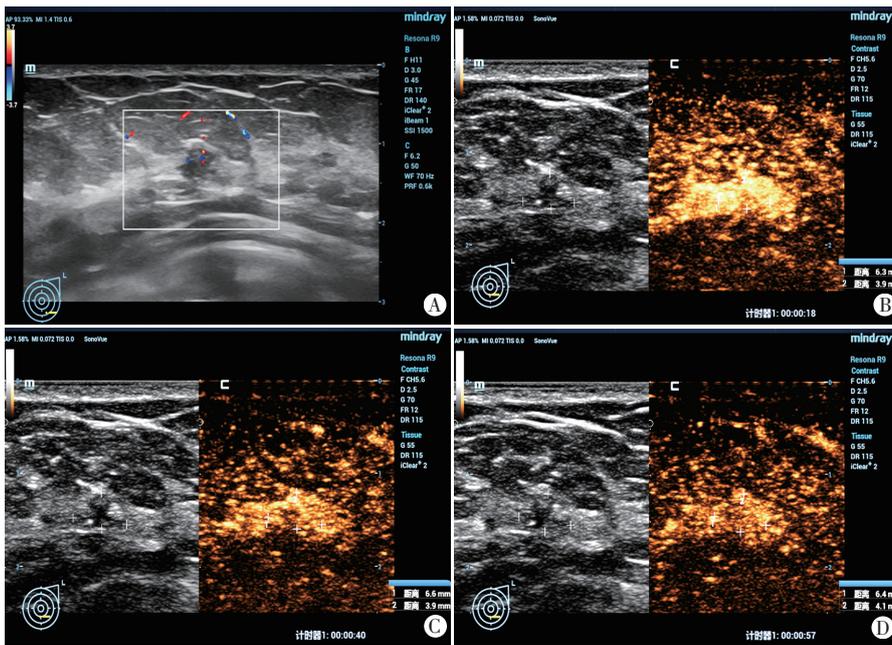
组别	增强强度(例)		增强后范围(例)		充盈缺损(例)		增强病灶边缘(例)	
	高增强	等/低增强	扩大	不变	是	否	清楚	模糊
HER-2 阳性组(42)	40	2	8	34	25	17	23	19
HER-2 阴性组(37)	35	2	5	32	11	26	19	18
$\chi^2$ 值	0.017		0.438		7.040		0.092	
<i>P</i> 值	0.896		0.508		0.008		0.761	
组别	穿支血管征(例)		定量参数					
	有	无	PI(dB)	PT(s)	AUC	K		
HER-2 阳性组(42)	32	10	-46.35±4.21	20.36±3.57	1034.45±281.28	0.12±0.02		
HER-2 阴性组(37)	15	22	-47.74±5.58	23.65±4.98	823.34±280.59	0.10±0.02		
$\chi^2$ 值	10.374		1.237	3.334	3.333	4.435		
<i>P</i> 值	0.001		0.221	0.001	0.001	<0.001		

PI:峰值强度;PT:达峰时间;AUC:曲线下面积;K:上升支斜率



A: 常规超声提示右侧乳腺12点方向见一低回声结节,形态不规则,边界不清晰,内可见2个点状增强回声,血供稍丰富;B: CEUS增强早期早于周围腺体增强,呈均匀高增强,增强范围增大,增强边界不清晰;C、D: CEUS增强晚期呈高增强

图1 HER-2阴性组一患者(37岁, BI-RADS 4B类)乳腺常规超声及CEUS图



A: 常规超声示左侧乳腺5点方向见一低回声结节,边界欠清晰,形态不规则,血供稀少;B: CEUS增强早期病灶呈均匀高增强,增强后范围扩大,边界不清晰;C、D: CEUS增强晚期呈低增强

图2 HER-2阳性组一患者(52岁, BI-RADS 4B类)乳腺常规超声及CEUS图

表2 多因素 Logistic 回归分析

变量	$\beta$ 值	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR值及其95%可信区间
充盈缺损	-4.420	2.918	2.295	0.130	0.012(0.000~3.663)
穿支血管征	5.624	3.092	3.308	0.049	22.015(0.646~27.368)
PT	-0.965	0.343	7.929	0.005	0.381(0.194~0.746)
AUC	0.029	0.010	7.505	0.006	1.629(1.008~1.050)
K	52.046	24.867	4.380	0.036	4.010(2.292~5.899)
常数项	-13.533	6.858	3.894	0.048	-(-)

绝对误差为0.016,提示该模型一致性好。见图5。

3. 临床适用性: 决策曲线显示, 当列线图模型概率阈值>17%时对乳腺癌患者进行临床干预后获益最大。见图6。

### 讨论

早发现、早诊断和早治疗是改善乳腺癌患者预后的关键。研究<sup>[12]</sup>显示乳腺癌的分子生物学表达可用于指导治疗, 其中HER-2是临床用于指导治疗乳腺癌的常见肿瘤标志物; McGale等<sup>[13]</sup>研究显示HER-2表达还可用于预测乳腺癌患者预后及肿瘤复发。因此, 早期预测乳腺癌HER-2表达对患者具有重要意义。CEUS可提供高质量的肿瘤微血管图像并可实时连续监测血流灌注过程, 在乳腺病灶良恶性鉴别诊断中有一定临床价值, 现已广泛应用于临床乳腺癌筛查。Karlsson等<sup>[14]</sup>研究显示, CEUS图像特征及定量参数与HER-2表达相关; 另一项研究<sup>[15]</sup>也显示HER-2表达会影响CEUS图像特征及定量参数。上述研究均证实了CEUS图像特征及定量参数与HER-2表达存在一定的关系, 但其是否可用于预测乳腺癌患者HER-2表达尚需进一步研究。本研究基于CEUS构建列线图模型, 并探讨该模型预测乳腺癌患者HER-2表达的临床价值。

乳腺癌作为一种血管依赖性恶性肿瘤, 在肿瘤发生发展过程中, 恶性肿瘤细胞及间质细胞会分泌大量血管内皮生长因子促进大量短而排列杂乱的血管管腔形成, 血管管腔进一步相互吻合形成粗大、扭曲的供养血管, 称之为穿支血管, 其被认为是恶性肿瘤的特征之一<sup>[16]</sup>。本研究发现HER-2阳性组穿支血管征占

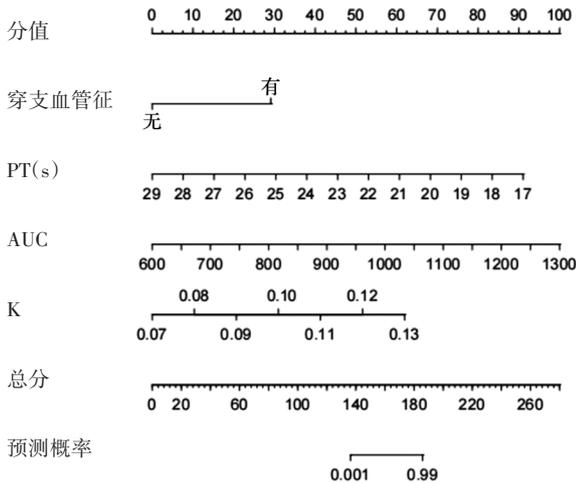


图3 预测乳腺癌患者HER-2表达的列线图模型

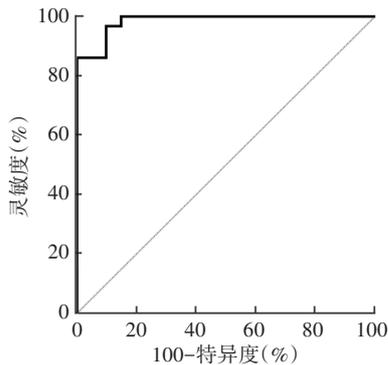


图4 列线图模型预测乳腺癌患者HER-2表达的ROC曲线图

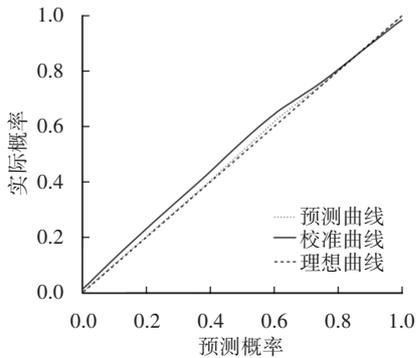


图5 列线图模型预测乳腺癌患者HER-2表达的校准曲线图

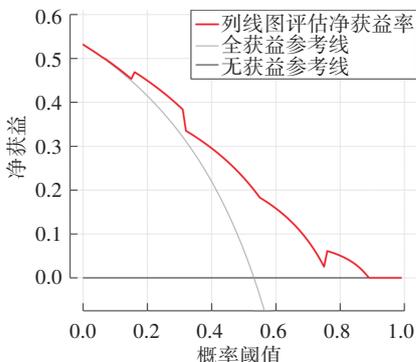


图6 列线图模型预测乳腺癌患者HER-2表达的决策曲线图

比高于HER-2阴性组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),表明HER-2阳性患者肿瘤内部血供更丰富。多因素Logistic回归分析显示穿支血管征为预测乳腺癌患者HER-2表达的独立影响因素( $OR=22.015, P<0.05$ ),表明穿支血管征与乳腺癌患者HER-2表达相关。穿支血管征的形成涉及肿瘤新生血管的生长,通常从肿瘤外围向肿瘤延伸,以及肿瘤内部血管向肿瘤外围的浸润。HER-2阳性的乳腺癌具有高度侵袭性,表现出浸润性生长模式。此外,浸润性乳腺癌患者肿瘤血管的生长较肿瘤大小和形态的变化发生的更快。同时HER-2与血管内皮生长因子同源,HER-2阳性患者病灶内新生血管及血流更丰富,但肌层缺乏,导致管壁脆弱,走行扭曲,易出现动静脉瘘,CEUS表现为“快进慢出”,因此穿支血管征占比更高。本研究还发现两组充盈缺损比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但多因素Logistic回归分析显示其与HER-2表达无关。分析原因为无论HER-2表达如何,乳腺癌肿瘤细胞均可刺激大量新生血管,并从肿瘤四周嵌入肿瘤内部,且随着肿瘤生长而增加,但当肿瘤细胞生长过快导致部分肿瘤组织因氧供及营养物质供给不足时,均可发生液化坏死从而出现充盈缺损。此外,本研究仅对是否存在充盈缺损进行统计,未对患者充盈缺损情况进行量化,可能导致充盈缺损与HER-2表达的相关性未得以显现。

本研究CEUS定量分析结果显示,HER-2阳性组K、AUC均高于HER-2阴性组,PT低于HER-2阴性组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ );多因素Logistic回归分析显示,PT、AUC、K均为预测乳腺癌患者HER-2表达的独立影响因素( $OR=0.381、1.629、4.010$ ,均 $P<0.05$ ),表明K、AUC、PT均与乳腺癌患者HER-2表达相关。CEUS定量参数PT表示从推注到造影剂达到峰值的时间,K表示回声强度上升至峰值的斜率,AUC表示感兴趣区域曲线下的面积;各参数均受肿瘤病灶内血管丰富度及血管功能的影响。在乳腺癌病灶内,HER-2阳性提示细胞增生活跃,刺激肿瘤组织产生新的毛细血管,导致肿瘤病灶内存在更为丰富的、易交织及走行扭曲的血管网。而新生血管管壁薄,且缺乏肌层,走行迂曲,易形成动静脉瘘引起高速异常血流;同时新生血管通透性增加,静脉、淋巴管内癌栓形成易引起间质水肿,导致造影剂滞留于肿瘤血管床内,因此CEUS表现为PT减低,K及AUC均增高。既往研究<sup>[17]</sup>指出HER-2阳性的乳腺癌患者PI较

HER-2 阴性患者更高( $P<0.05$ ),但本研究结果与之不同,可能是由于选择的感兴趣区不同和体循环水平差异所致。

乳腺癌 HER-2 阳性患者肿瘤生长速度更快,更易转移且预后更差。因此,若能早期准确预测乳腺癌 HER-2 表达,并早期予以针对性治疗方案,抑制肿瘤生长速度及转移,对改善患者预后具有积极的意义。列线图能将每个变量单独列出,将各亚变量量化为特定分数,然后将所有变量的累积得分与结果量表进行匹配获得预测概率。本研究根据每例患者的穿支血管征、PT、AUC、K 计算预测概率,并构建预测乳腺癌患者 HER-2 表达的列线图模型,结果显示列线图模型的 C-index 为 0.946,ROC 曲线下面积为 0.946(95% 可信区间:0.897~0.996),特异度为 84.62%,灵敏度为 97.30%,提示列线图模型的区分度良好。校准曲线显示,该模型预测可能性绝对误差为 0.016,提示其一致性好。决策曲线显示,当列线图模型概率阈值>17% 时对乳腺癌患者进行临床干预后获益最大。总之,基于 CEUS 的列线图模型可用于早期预测乳腺癌患者 HER-2 表达。

综上所述,基于 CEUS 的列线图模型可有效预测乳腺癌患者 HER-2 表达。但本研究纳入的样本量较小,且为保证图像质量及受造影剂的剂量限制,仅选择最大的病灶进行观察,可能导致结果存在偏倚,今后需行大规模的多中心研究深入验证。

#### 参考文献

[1] 邵志敏,江泽飞,李俊杰,等.中国乳腺癌新辅助治疗专家共识(2019年版)[J].中国癌症杂志,2019,29(5):390-400.

[2] 马晓明,刘斌.TILs 在 Luminal B 型、Her-2 阳性(HR 阳性)型乳腺癌中表达差异及与预后的关系[J].中国医药导报,2022,19(26):112-115,119.

[3] Padayachee J, Daniels A, Balgobind A, et al. HER-2/neu and MYC gene silencing in breast cancer: therapeutic potential and advancement in nonviral nanocarrier systems[J]. Nanomedicine (Lond), 2020, 15(14):1437-1452.

[4] 王紫晶,韩逸群,李俏,等.HR+/HER-2+晚期乳腺癌一线维持治疗的疗效分析[J].临床肿瘤学杂志,2020,25(4):311-315.

[5] 程瑞,纪文鑫,周灿,等.HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗的热点问题与研究进展[J].中国普通外科杂志,2023,32(5):771-781.

[6] Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin adjuvant (HERA) trial[J]. Lancet, 2017, 389(10075):1195-1205.

[7] Di Filippo F, Giannarelli D, Bouteille C, et al. Elaboration of a nomogram to predict non sentinel node status in breast cancer patients with positive sentinel node, intra-operatively assessed with one step nucleic acid amplification method[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2015, 34(1):136.

[8] Bene I, Ciurea AI, Ciortea CA, et al. Radiomic signatures derived from hybrid contrast-enhanced ultrasound images (CEUS) for the assessment of histological characteristics of breast cancer: a pilot study[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(16):3905.

[9] Han MR, Park AY, Seo BK, et al. Association between vascular ultrasound features and DNA sequencing in breast cancer: a preliminary study[J]. Discov Oncol, 2023, 14(1):52.

[10] 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(2017年版)[J].中国癌症杂志,2017,27(9):695-759.

[11] 岳萌,吴偲,王心然,等.微浸润及 T1a 期乳腺癌中 HER-2(0)和(1+)的临床意义及预后分析[J].临床与实验病理学杂志,2023,39(1):42-46,52.

[12] Wu X, Xiao C, Han Z, et al. Investigating the shared genetic architecture of uterine leiomyoma and breast cancer: a genome-wide cross-trait analysis[J]. Am J Hum Genet, 2022, 109(7):1272-1285.

[13] McGale J, Khurana S, Huang A, et al. PET/CT and SPECT/CT imaging of HER2-positive breast cancer[J]. J Clin Med, 2023, 12(15):4882.

[14] Karlsson J, Hagemann UB, Cruciani V, et al. Efficacy of a HER2-targeted thorium-227 conjugate in a HER2-positive breast cancer bone metastasis model[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(13):3419.

[15] Li J, Yuan M, Yang L, et al. Correlation of contrast-enhanced ultrasound features with prognostic factors in invasive ductal carcinomas of the breast[J]. Jpn J Radiol, 2020, 38(10):960-967.

[16] Machado P, Liu JB, Needleman L, et al. Sentinel lymph node identification in patients with breast cancer using lymphosonography[J]. Ultrasound Med Biol, 2023, 49(2):616-625.

[17] 朱阳阳,聂芳,吕文豪,等.乳腺癌常规超声及超声造影特征与 HER-2 表达的相关性研究[J].中国超声医学杂志,2020,36(7):606-609.

(收稿日期:2023-07-10)