

多模态超声成像可视化三阴性乳腺癌微环境： 技术突破与挑战*

丹庆^{1,2} 朱奕欣^{1,2} 陈芸^{1,2} 孙德胜^{1,2}

(1. 北京大学深圳医院超声影像科, 广东 深圳 518036; 2. 深圳北京大学-香港科技大学医学中心超声研究所, 广东 深圳 518036)

【摘要】 三阴性乳腺癌(TNBC)的预后与肿瘤微环境(TME)密切相关, TME 通过血管异常、基质硬化及免疫抑制等机制驱动 TNBC 侵袭转移, 是导致其治疗失败的重要原因。因此, 深入了解 TME 对提高 TNBC 患者的治疗效能与生存预后具有重要意义。随着科学技术的发展, 多模态超声在无创、动态可视化 TME 中提供了高效的手段。本文对 TNBC 的 TME 特征、多模态超声成像技术以及人工智能在 TME 可视化中的应用进展进行述评, 旨在为 TNBC 的精准诊疗提供指导与参考。

【关键词】 三阴性乳腺癌; 肿瘤微环境; 多模态超声; 人工智能

【中图分类号】 R445.1; R737.9 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2025.04.001

Visualization of triple negative breast cancer tumor microenvironment with multimodal ultrasound imaging: technological advances and challenges

DAN Qing^{1,2}, ZHU Yixin^{1,2}, CHEN Yun^{1,2}, SUN Desheng^{1,2}

(1. Department of Ultrasound, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong, China;

2. Ultrasonic Institute, Shenzhen Peking University-The Hong Kong University of Science and Technology Medical Center, Shenzhen 518036, Guangdong, China)

【Abstract】 The prognosis of triple negative breast cancer (TNBC) is closely associated with the tumor microenvironment (TME). TME drives TNBC invasion and metastasis through mechanisms such as vascular abnormalities, stromal stiffening, and immune suppression, which are critical factors contributing to treatment failure in TNBC. Therefore, a deeper understanding of TME is of great significance for improving therapeutic efficacy and survival outcomes in TNBC. With advancements in science and technology, multimodal ultrasound has emerged as efficient tools for non-invasive and dynamic visualization of TME. This article reviews the characteristics of TNBC TME and the progress in the application of multimodal ultrasound imaging and artificial intelligence for TME visualization, aiming to provide guidance for the precise diagnosis, treatment, and personalized management of TNBC.

【Key words】 Triple negative breast cancer; Tumor microenvironment; Multimodal ultrasound; Artificial intelligence

基金项目: 2023 国家重点研发计划资助项目(2023YFC3402605); 2024 国家自然科学基金面上项目(82471988); 2024 深圳市自然科学基金面上项目(JCYJ20240813115925033, JCYJ20240806134133002); 深圳市“医疗卫生三名工程”项目资助(SZSM202111011)

执行编委简介: 孙德胜, 医学博士, 主任医师, 北京大学教授, 博士生导师。国家超声诊断专业质控中心介入超声亚专业质控专家组成员, 中华医学会第十届超声医学分会超声介入学组委员, 中国医学装备协会超声装备技术分会副会长, 深圳北京大学-香港科技大学医学中心超声研究所副所长, 《Advanced Ultrasound in Diagnosis and Therapy》编辑部主任。学术专长: 消化系统、泌尿生殖系统、浅表器官、外周血管等全身各器官疑难病变的超声诊断和介入诊疗技术, 尤其在小器官(甲状腺、乳腺)等各系统肿瘤的良恶性鉴别诊断及介入超声诊疗领域有专长。持有授权专利 23 项, 主编著作 3 部, 主持及参与国家、省市级科研课题 9 项, 第一作者及通信作者学术论文 46 篇, 深圳市科技进步二等奖一项(第一排名), 广东省医学科研三等奖(第一排名)。E-mail: szdssun@pkusz.com

共同第一作者: 朱奕欣, E-mail: zyx520@pkusz.com

引用本文: 丹庆, 朱奕欣, 陈芸, 等. 多模态超声成像可视化三阴性乳腺癌微环境: 技术突破与挑战[J]. 西部医学, 2025, 37(4): 469-476. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2025.04.001

据最新发布的《2022 全球癌症统计报告》，乳腺癌是最常见的女性恶性肿瘤，其发病率与死亡率均位居第一^[1]，严重危害女性生命健康与生活质量。其中，三阴性乳腺癌(Triple negative breast cancer, TNBC)因雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体-2均为阴性表达而缺乏有效治疗靶标，且侵袭性强、复发率高、预后差^[2]。肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME)与癌细胞的转移和侵袭密切相关，也是导致多种治疗失败的重要原因^[3]。此外，TNBC具备显著的异质性，即便为临床分期一致的乳腺癌也存在高度的形态和分子水平的时空异质性^[4]。因此，深入了解 TME 对于提高 TNBC 患者的治疗效能与生存预后具有重要意义。

超声技术发展日新月异，包括灰阶超声、彩色多普勒血流成像(Color Doppler flow imaging, CDFI)、超微血流成像(Superb microvascular imaging, SMI)、超声造影(Contrast-enhanced ultrasound, CEUS)、弹性成像、超声分子影像、光声成像(Photoacoustic imaging, PAI)、人工智能(Artificial intelligence, AI)等技术为乳腺成像提供了愈加丰富的信息，有利于肿瘤定性诊断、分期评估、治疗方案制定以及疗效与预后预测。加之，超声检查具有无创、无辐射、实时动态、经济方便等优势，使其在乳腺癌全周期管理中具有不可替代的价值^[5]。多模态联合是目前超声技术应用的趋势，不仅可以弥补单一模态成像的不足，还可更全面地为临床提供多参数、多维度的影像学依据。本文就多模态超声可视化 TNBC TME 的应用进展进行述评。

1 肿瘤微环境

1889 年，英国学者 Stephen Paget 提出“种子与土壤”理论，强调肿瘤细胞转移不仅依赖于其自身的生物学特性(如增殖、侵袭能力等)，也依赖于与肿瘤微环境的相互作用。TME 是肿瘤细胞生长和发展的局部环境，由肿瘤细胞、周围的宿主细胞(如免疫细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞、脂肪细胞等)、细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)及其分泌的各种细胞因子共同构成^[6-9]。TME 具有异质性和动态性，不同的 TNBC 分子亚型在免疫反应、血管化及基质硬度等方面表现出不同的 TME 特征，对肿瘤进展、转移以治疗反应产生不同的影响。

1.1 TNBC 血管微环境

血供是肿瘤养分与氧气的来源，宿主原有的血管通常无法满足肿瘤生长的需求。因此，肿瘤细胞增殖的同时会诱导生成新的毛细血管为肿瘤供应血流。与非肿瘤组织相比，肿瘤组织的微血管密度较大，常

因肿瘤的缺氧微环境而营养供应不足，导致坏死区域形成^[10]。TNBC 是富血供肿瘤，包含大量形态和功能异常的血管，血管内部结构杂乱，常具有呈高阻力、高渗透性，阻碍大分子流动，进而导致肿瘤内部缺氧并再次形成畸形的血管^[11]，这种肿瘤内部缺血缺氧的微环境，使其更具侵袭性并抵抗放、化疗。研究表明高水平的血管生成与不良预后相关，且肿瘤微血管在肿瘤发展及治疗过程中的变化通常早于肿瘤形态与大小的改变，因此，血流分布情况、血流灌注程度等特征可通过动态、无创的超声影像学手段来实现，作为评估 TNBC 血管微环境的首选工具^[9,12-13]。

1.2 TNBC 基质微环境

ECM 主要由 300 余种参与组织发育、体内平衡功能的蛋白质组成等，彼此形成复杂网状结构，为肿瘤组织提供支持框架。乳腺癌基质中最丰富的细胞类型是肿瘤相关成纤维细胞(Cancer-associated fibroblasts, CAFs)。CAFs 及其他基质细胞会分泌大量 ECM 成分，如胶原蛋白与弹性蛋白，这些成分不断沉积和交联形成异常的基质微环境，表现为固体应力升高、组织间流体压力升高、硬度增加、微结构改变^[14]。ECM 粘弹性特征也可反映肿瘤细胞骨架重组、水合状态变化及蛋白交联密度，粘弹性基质可以诱导乳腺癌细胞在空间和时间上的增殖，促进侵袭转移^[15]。硬度增加是肿瘤最直观、最易识别的机械异常特征。正常乳腺上皮细胞在软基质上能够形成特定的腺体结构，而在乳腺癌硬基质上则会失去极性并表现出侵袭性，这是因为硬基质能够显著增强肿瘤细胞的侵袭性伪足的形成，从而提高其侵袭能力^[16-17]。硬度的变化反映胶原蛋白含量、胶原交联程度和基质细胞密度变化，也间接反映 ECM 对肿瘤的生物行为及转归的影响，近年来广泛运用为乳腺癌的诊断与预后参考指标^[18-20]。

1.3 TNBC 乏氧微环境

TNBC 发生发展过程中，乏氧的根源在于氧气需求与供应失衡。肿瘤细胞生长旺盛，但由于血管结构畸形和血液供应不足，癌细胞和基质细胞获取的养分和氧气有限，而导致肿瘤出现暂时或长期乏氧。一方面，部分肿瘤细胞因氧气供应不足而出现坏死，肿瘤停止发展与转移；另一方面，乏氧微环境不断刺激基因突变，使肿瘤细胞朝着适应乏氧环境的方向变异，以致肿瘤实体细胞比正常细胞更具有生存优势，具备竞争优势的肿瘤细胞继续增殖又进一步加剧乏氧微环境，从而形成恶性循环，在临床上则表现为肿瘤浸润周围正常组织、向远处扩散转移，产生治疗抵抗或肿瘤复发。

1.4 TNBC 免疫微环境

免疫细胞在肿瘤发生、发展过程中起着双重作用,既可以通过免疫细胞识别、杀灭肿瘤细胞来阻碍肿瘤进展,也可抑制肿瘤免疫原性促进肿瘤逃逸。肿瘤浸润淋巴细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞、肿瘤相关巨噬细胞、髓系衍生抑制性细胞、树突状细胞等,与其他免疫介导因子共同组成了肿瘤免疫微环境^[21-22]。肿瘤和免疫微环境之间复杂的相互作用影响着免疫治疗和其他抗癌治疗的效果。TNBC 具有高度异质性,不同患者的肿瘤在基因表达、信号通路等方面差异显著,使得其治疗反应和预后存在很大差异,单一的免疫治疗策略难以对所有 TNBC 患者有效。未来,进一步深入理解 TNBC TME 的免疫调控机制,针对不同类型的 TNBC 制定个性化治疗方案,对于开发有效的治疗方法更具有重要意义。

综上, TNBC TME 具有显著的空间异质性和时间动态性。空间异质性主要表现在肿瘤周边靠近功能性血管的区域通常为正常含氧水平,而肿瘤中心区域则呈现为乏氧状态。免疫细胞的分布在肿瘤不同区域内也存在显著差异,肿瘤内可同时存在免疫“热点”区域(富含肿瘤浸润淋巴细胞)和免疫“冷点”区域(缺乏免疫细胞的区域)。例如,肿瘤血管周围区域通常富集 CD8⁺ T 细胞,而乏氧核心区域则富含免疫抑制性细胞。时间动态性可表现为乏氧的非持续状态,可随着血流灌注和血管重塑的变化而波动;同时,间歇性乏氧可加剧氧化应激并促进肿瘤的侵袭性。在 TNBC 中,乏氧的时间波动与上皮-间质转化的增强及化疗耐药性增加密切相关。随着肿瘤的进展及治疗,免疫微环境也在不断演变,例如通过上调 PD-L1 或下调 MHC-I 分子来实现免疫逃逸,这些动态变化可作为指导治疗的生物标志物。

2 超声可视化肿瘤微环境

超声成像技术已经从最初的超声解剖成像发展至多模态的“解剖-功能-分子”成像,搭建了肿瘤宏观与微观之间的桥梁,同时联合 AI 分析多模态超声影像的高通量信息,有望实现精准、无创、动态评估 TME,更好地对 TNBC 患者进行全周期管理。

2.1 超声可视化肿瘤血流微环境

常规二维灰阶超声可通过动态观察肿瘤的大小、形态、边界、回声、周围组织及钙化等特征来判断病灶性质以及治疗疗效, CDFI 能够观察病灶血流的丰富程度、形态、分布及穿支血流情况,是灰阶超声评估 TNBC 的一个补充手段。然而, CDFI 敏感性低,对于低速血流(流速 < 1 cm/s)、细微血管(管径 < 0.2 mm)探测能力差,难以准确评估血流微环境。其次, CDFI

对新辅助化疗(Neoadjuvant chemotherapy, NAC)反应性预测价值亦不高^[23]。SMI 是一项新型的超声血流成像技术,不依赖造影剂而清晰显示病灶的低速微血流,相比 CDFI 可更灵敏地检测血流。SMI 模式下的血管指数能定量反映组织内微血管的血流分布及血管密度,与病理微血管密度具有较强的相关性^[24-25]。有学者通过比较乳腺癌 NAC 前后肿瘤的 SMI 血流分级变化判断肿瘤对 NAC 的反应,发现 SMI 在 NAC 疗效预测方面具有一定价值^[26-28]。

CEUS 能清晰显示肿瘤微米级滋养血管,提供动态、实时、灵敏的血供信息,在肿瘤大小评估、性质鉴别及 NAC 疗效评价等方面具有重要临床应用价值。乳腺恶性肿瘤受血管内皮生长因子受体的影响,在瘤周生成大量新的微血管并不断浸润至周围组织中, CEUS 表现为病灶范围比常规灰阶超声更大,此特点常被作为鉴别乳腺癌良恶性的重要指标。CEUS 的定量分析参数如峰值强度(Peak intensity, PI)、平均跨越时间(Mean transit time, MTT)和达峰时间(Time to peak, TTP)^[29]等指标也反映了肿瘤的血流微环境,为乳腺肿瘤良恶性鉴别、乳腺癌 NAC 疗效评估、淋巴结转移等提供客观依据^[30-35]。PI 反映的是感兴趣区(Region of interest, ROI)超声信号强度的最大值,其强度与血管内微泡数量密切相关,代表 ROI 微血管内的血容量。TTP 是 ROI 内信号强度从基础值到最大值所需的时间,反映的是血管阻力情况。MTT 为微泡通过 ROI 所需的平均时间, TTP 和 MTT 均反映了 ROI 内微血管的血流速度。杨振东^[36]以肿瘤微环境内形态及功能异常的血管为研究对象,利用 CEUS 对肿瘤在治疗过程中血管正常化的现象及血管正常化短暂的时间窗口进行了可视化呈现,从而为肿瘤放、化疗模式提供临床依据。冷晓玲^[37]也探讨了乳腺癌边缘带的 CEUS 特征与肿瘤血管异质性的特点,并筛选出乳腺癌相关的 CEUS 定性标准及定量参数用于预后预测。Zhou 等^[38]对 CEUS 在乳腺癌良恶性鉴别及 NAC 病理反应性预测方面进行了系统性综述,共纳入 51 项研究(4 875 名患者, 5 246 处病灶)用于区分良恶性病变,并从中筛选出 10 项研究(462 名乳腺癌患者)用于评估预测 NAC 疗效,显示了 CEUS 在早期乳腺癌鉴别和预测 NAC 病理反应方面的价值,可为乳腺癌患者的手术方式选择提供关键。近年来,部分临床前研究也探讨了 CEUS 评估 TNBC 免疫治疗响应性的价值,发现机械治疗联合 PD-L1 抗体治疗后, TNBC 肿瘤呈现高灌注通常预示较好的抗肿瘤免疫效果,且对改善肿瘤血管微环境的积极作用^[39]。

除了解剖与功能成像,超声分子影像作为近年来

研究的热点领域,其利用功能化的微泡(即靶向微泡)与血管内皮细胞表面过表达的分子标志物特异性结合实现了超声成像检测,在疾病早期诊断与疗效评价方面具有重要的应用前景。严飞团队发展了一种基于梯度声压爆破实现双靶点同步超声分子成像的方法,通过设计不同声压爆破性能的两种靶向微泡(分别靶向 $\alpha v\beta 3$ 整合素和 VEGFR2 血管内皮细胞生长因子受体),在 TNBC 小鼠模型上静脉注射后使其与各自靶标结合,采用不同声压分别对这两种探针进行爆破消除其信号,并借助信号减影的方法分别提取不同探针的超声分子影像信号,从而实现了在同一视野对两个靶标的同步分子成像检测,且研究团队通过进一步分析肿瘤不同阶段肿瘤新生血管 $\alpha v\beta 3$ /VEGFR2 的超声分子影像信号比值,发现分析 $\alpha v\beta 3$ /VEGFR2 比值比分析单个 $\alpha v\beta 3$ 和 VEGFR2 的表达能更好地反映乳腺癌的恶性程度^[40]。

CEUS 也存在一定的局限性,例如单次病灶评估数量有限、病灶大小显示范围受限,其显示的肿瘤灌注情况可能与组织病理切片中肿瘤微血管情况不完全一致等。在微泡性能方面,造影剂在体内的半衰期较短,造影剂微泡尺寸大难以完全深入渗透至肿瘤内部区域,这些因素在一定程度上影响了 CEUS 可视化 TME 的应用。目前聚焦在 TNBC 的研究尚不多见,主要原因可能是 TNBC 具有极高的异质性,仅靠超声影像反应的血流微环境特征难以在病理层面上提供更全面的病理诊断和辅助治疗信息。未来仍需聚焦在开发多功能/靶向造影剂、优化造影剂分子大小、稳定性与安全性,以及联合人工智能对 CEUS 图像进行自动化分析,提高诊断的客观性和准确性。

2.2 超声弹性成像可视化肿瘤基质微环境

超声弹性成像包括应变弹性成像(Strain elastography, SE)、剪切波弹性成像(Shear-wave elastography, SWE)和粘弹性成像(viscoelasticity),可无创评估 TNBC 基质微环境的生物力学特性。既往 SWE 研究证实了肿瘤硬度与胶原含量及交联程度显著正相关^[41],乳腺癌 SWE 成像的“硬环征”位于肿瘤边缘区,这一特征与癌细胞向外周浸润扩散诱导的间质胶原增厚、重构密切相关,形成促转移的力学微环境,并且弹性成像还能够检测到肿瘤治疗前后 ECM 的变化情况,呈现了肿瘤力学异质性的空间-时间动态特征。段颖团队^[42]的研究表明 SWE 可量化表征不同临床分期的机械稳态变化:早期硬度以肿瘤边缘为主,进展期呈现“弥漫型”硬度分布,晚期因新生血管周纤维化而再次呈“硬环征”,提示 SWE 参数为评估乳腺癌风险分层和预后评估提供了影像学生物标记物依据。然

而,SWE 在 TNBC 表征中揭示了一个独特的生物力学表型。有等学者对 58 例乳腺癌(26 例 TNBC 与 32 例非 TNBC)进行的开创性对比分析显示,93.7% 的非 TNBC 病灶呈现典型的恶性“红色”编码,而 TNBC 中仅 42.3% 有此表现,定量 SWE 参数(E_{max} 、 E_{mean} 、 E_{min})在 TNBC 中呈现矛盾性降低,提示 TNBC 的 ECM 重塑与其他类型乳腺癌存在差异^[18]。

在 TNBC 治疗反应评估与预测方面,彭玉兰团队分析了 106 名 TNBC 患者的传统超声及 SWE 影像指标与 NAC 治疗后的病理反应之间的相关性,提出传统超声联合 SWE 指标(较低的 E_{min} 、 E_{mean} 、 E_{median} 、 E_{max})可以作为指导 TNBC 患者治疗选择的重要预测工具^[43]。但也有学者通过对 143 名 TNBC 患者研究发现弹性成像特性对其生存预后无明显预测意义^[44]。有研究者在 TNBC 小鼠模型上探索了超声弹性成像与 CEUS 用于可视化肿瘤硬度和灌注在预测免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗反应中的潜在应用价值,结果表明超声弹性成像和灌注指标(如血容量)与 ICI 治疗效果之间存在显著的线性相关性^[39]。肿瘤硬度低于 25 kPa 且灌注区域的标准化值超过 0.35 时,肿瘤更可能对 ICI 治疗产生响应,响应性低下的情况可能与肿瘤相对硬度增加和灌注不足导致的机械异常相关,这些异常可以导致血管压迫、低灌注和低氧,进而影响免疫细胞的浸润和对肿瘤的免疫反应。

由于乳腺组织还具有一定的粘弹性特征,利用粘弹性成像检测乳腺肿物的粘性特征可反映基质微环境的生物组织力学特性。目前尚缺少针对 TNBC 进行粘弹性成像研究,但在鉴别乳腺良恶性病变的研究中展现了一定的价值。近期,由上海交通大学瑞金医院牵头的多中心研究^[45]对 639 例乳腺肿物患者进行常规超声以及粘弹性超声检查,以组织病理学结果作为金标准,结果显示粘弹性成像联合常规超声进行 BI-RADS 分类,可将乳腺癌诊断性能的 AUC 从 0.85 (95%CI: 0.82~0.87)提升至 0.90 (95%CI: 0.88~0.92)($P<0.001$)。

综上,超声弹性成像无创可视化肿瘤基质微环境有一定价值,但技术挑战依然存在:弹性或粘弹性参数量化精度受限于形变检测极限,机械异质性与基因组、免疫特征缺乏深度耦合解析,解决这些难题将推动超声成像进一步向“肿瘤生物力学”动态可视化方向发展。

2.3 PAI 可视化肿瘤乏氧微环境

PAI 的技术原理是利用脉冲激光照射成像部位,一部分光能被吸收被转化为热能,使附近的组织发生

热弹性膨胀,从而形成超声波;由于体内不同组织光学吸收性质的不同,血液中的氧合血红蛋白(Hemoglobin, Hb)和脱氧 Hb 具有不同的光学吸收性质,因此可利用氧合 Hb 和脱氧 Hb 不同的 PAI 信号强度计算出组织氧饱和度^[46]。笔者的前期研究中利用了 PAI 实时监测 TNBC 肿瘤血氧饱和度变化,证实其与病理免疫荧光/组化结果呈现了良好一致性^[47]。

PAI 在通过监测乏氧微环境用于乳腺癌 NAC 疗效评估方面也具备一定预测价值^[48-53]。Zhu 等^[52]通过 PAI 评估 22 名乳腺癌患者在不同治疗周期中总 Hb 变化(包括治疗前及治疗后的不同阶段)来预测 pCR 的早期治疗窗口。研究发现,良好病理反应组的总 Hb、氧合 Hb 明显高于无反应及抵抗组,提示初始治疗前的 Hb 是 NAC 病理反应性较好的预测因素。经过三个周期后,总 Hb 变化率更加有预测价值;总 Hb、氧合 Hb 与化疗前的免疫组化指标通过回归模型方式相结合可以明显提高免疫组化指标预测效能。

PAI 目前面临的主要挑战是穿透深度有限,即使目前已发展出近红外二区成像技术,使穿透深度可达厘米级别,但对于乳腺深部病灶或体型较大的患者,PAI 信号可能显著衰减,导致成像质量下降。同时为了兼顾安全性,PAI 的激光能量必须控制在一定范围内(通常小于 20 mJ/cm^2),限制了深部组织的信号强度。未来需要解决穿透深度、成像范围、运动伪影、完善定量分析和降低设备成本等瓶颈,通过优化光源、引入高速成像技术、应多模态成像与 AI 辅助分析,PAI 有望成为 TNBC 精准诊断和个性化治疗的重要辅助工具。

2.4 超声成像可视化肿瘤免疫微环境

目前超声成像用于肿瘤免疫微环境的研究极少。聂芳团队首次结合传统超声与 CEUS 评估乳腺癌肿瘤浸润淋巴细胞(Tumor infiltrating lymphocytes, TILs),研究回顾性分析了 267 例符合标准的患者(包括 122 例高 TILs 水平患者和 145 例低 TILs 水平患者)的灰阶超声及 CEUS 影像特征,发现高 TILs 水平的肿瘤更多表现为形状规则、边缘清晰及均匀增强。在 CEUS 中,高 TILs 水平的肿瘤表现出更高的峰值强度,表明与更多的新生血管生成相关^[54]。研究发现结合病灶超声二维形态、后方回声特征、PI 值和增强均匀性的预测模型表现最佳。该研究为无创性评估乳腺癌患者 TILs 水平提供了新的方向,为制定个体化免疫治疗方案提供了依据。该研究的局限性在于 TNBC 亚型患者的数量十分有限,可能影响特定亚型 TILs 的预测结果。

3 超声多模态成像及超声 AI

多模态超声作为一种结合多种超声成像技术的综合方法,相比单一的超声技术能够提供更多的组织信息,在乳腺癌的诊断、分型、分期及治疗评估方面具有重要应用潜力^[27-28,39,55]。通过结合灰阶超声、CD-FI、SMI、CEUS、弹性成像中的两种或多种成像模态,病灶的血流特征、造影模式及弹性特征能为 TME 可视化提供更丰富的信息,用于指导 TNBC 的诊治。此外,AI 在 TME 领域的研究也如火如荼进行。基于空间组学和病理图像的 AI 模型多用于对 TME 特征进行分类,而基于多模态超声的 AI 模型(如机器学习、深度学习算法)通常以临床应用为向导,在疾病诊断、分子分型、疗效评估、预后预测方面展现巨大的应用前景^[56-63]。

Qian 等^[64]的研究收集了 10 815 张乳腺超声图像(721 个病变的不同切面),包括灰阶超声、CDFI 及弹性成像,开发了一个多路径深度学习网络处理不同模态的超声图像,利用 ResNet 和 SENet 模块来提取特征,并在 141 名患者中进行前瞻性验证,与 7 名具有不同经验的放射科医师进行对比评估。研究开发的多模态超声模型无论在单视图还是综合视图(结合横切面与纵切面)下的表现均优于双模态模型,表明多模态成像信息对诊断性能有显著提升。在预测 BI-RADS 评分方面,多模态深度学习模型与经验丰富的放射科医师与具有相当的敏感性和特异性,能够显著提高对乳腺癌的早期诊断效能。徐辉雄团队前瞻性收集了来自多中心的 807 名患者(818 个乳腺癌病灶)的灰阶超声、CDFI 和 SWE 图像,构建多模态 ACNN 模型用于术前预测乳腺癌分子亚型(包括 TNBC 与非 TNBC),具有优良的预测效能(AUC: $0.93 \sim 0.97$)^[65]。有研究对 562 例 TNBC 患者术前超声图像提取了 460 种影像组学特征,包括形态学特征、直方图特征、纹理特征和小波特征,开发了基于机器学习的超声影像组学模型,通过结合临床病理特征用于预测 TNBC 患者的无病生存期^[57]。在乳腺癌 NAC 疗效评估方面,研究纳入了 592 例局部晚期乳腺癌的患者,通过对比治疗前后超声图像特征,NAC pCR 预测性能 AUC 达到 $0.94(95\% \text{ CI}: 0.91 \sim 0.97)$,显著优于单独基于临床数据的模型和超声医生的预测模型;另外,亚组分析显示在不同分子亚型(HR+/HER2-、HER2+、TNBC)中均具有良好的预测能力,AUC 分别为 0.90 、 0.95 和 0.93 ,模型能够动态反映肿瘤的变化,为术前预测 pCR 提供了可靠的依据^[56]。

随着 AI 技术的发展,深度学习在超声影像分析中的应用已经逐渐从传统的二维静态图像分析转向

了基于超声视频数据的动态分析,3D CNN 架构能够捕捉到肿瘤在超声动态成像过程中的时间序列特征,从而提高肿瘤检测的敏感性与精确度。即便如此,AI 在 TNBC 的研究依然存在较大提升空间。应用 AI 辅助 TNBC TME 识别与分类的研究目前较少报道,其难点主要在于 TNBC 样本量相对较小,且 TME 影像数据尚缺乏,尤其是缺乏血管、基质、乏氧、免疫浸润等 TME 特征的大规模高质量数据集,限制了 AI 模型的泛化能力。未来的研究可以从以下方面着手:①构建高质量数据集与标准化流程:利用联邦学习技术,开展多中心研究,采集不同设备、不同患者的多模态数据,提升 AI 模型的泛化能力。②多模态数据融合与深度学习模型优化:引入自监督学习和迁移学习技术,提高模型在相对小样本数据上的表现,充分利用不同模态间的关联性,提升 TME 特征的识别精度。③增强模型的可解释性与可视化能力:构建三维可视化工具,动态反应 TME 的空间异质性,为临床医生提供直观的参考依据。

4 总结与展望

多模态超声技术在 TNBC 的 TME 可视化领域展现出独特优势,为 TNBC 异质性解析提供了重要途径,已初步建立了 TNBC “形态-功能-分子”的多维度可视化框架,但面对 TNBC 的 TME 时空复杂性及临床转化需求,多模态超声仍存在关键科学问题亟待突破。成像技术方面未来需要打破技术壁垒,开发基于诊疗一体化的新型微/纳米载药系统(如多功能微/纳泡复合物),智能化响应型分子探针(如超声/TME 响应性载药体系),实现 TME 特异性渗透与药物控释双重功能,开创超声“可视化-干预”协同治疗新模式;建立多模态超声参数与 TME 特征(如肿瘤灌注、ECM 重塑指数、TILs 密度)的定量映射模型直观反映 TME 状态;通过技术创新与临床验证,将多模态特征参数直接映射至治疗参数(如放疗剂量调整等),从辅助诊断向诊疗决策指导转变。另一方面,多模态超声数据整合,设置标准化定量参数的 TME 可视化评估体系,包括 CEUS、弹性成像、PAI 等在内的多模态超声数据具有异构性,数据来源于不同设备、不同操作人员,多模态协同解析复杂,明确各项指标权重及临床意义是一个重要挑战,需要在模型算法上进一步优化,人工智能方面开发具有自学习能力的智能诊断系统。

综上所述,多模态超声成像技术为无创、动态、实时 TNBC 的 TME 可视化提供了希望,但技术和应用上需要超声医学、材料科学、人工智能等多学科团队的交叉合作,包括高分辨成像技术的研发、造影剂靶向性与安全性的优化、建立跨模态数据融合标准以及

AI 算法的优化等,未来预期能够突破技术局限性与临床转化壁垒,重塑“影像引导精准诊疗”新范式,将多模态超声技术更好地应用于 TNBC 的诊治与管理。

【参考文献】

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J/OL]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] ZAGAMI P, CAREY L A. Triple negative breast cancer: Pitfalls and progress[J/OL]. *NPJ Breast Cancer*, 2022, 8(1): 95.
- [3] HM N, W P, M O, *et al.* Dynamic tumor microenvironment, molecular heterogeneity, and distinct immunologic portrait of triple-negative breast cancer: an impact on classification and treatment approaches[J/OL]. *Breast Cancer*, 2023, 30(2): 167-186.
- [4] NORTON K A, JIN K, POPEL A S. Modeling triple-negative breast cancer heterogeneity: effects of stromal macrophages, fibroblasts and tumor vasculature[J/OL]. *J Theor Biol*, 2018, 452: 56-68.
- [5] DAN Q, ZHENG T, LIU L, *et al.* Ultrasound for breast cancer screening in resource-limited settings: Current practice and future directions[J/OL]. *Cancers(Basel)*, 2023, 15(7): 2112.
- [6] DE VISSER K E, JOYCE J A. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth[J/OL]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 374-403.
- [7] VAN WEVERWIJK A, DE VISSER K E. Mechanisms driving the immunoregulatory function of cancer cells[J/OL]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(4): 193-215.
- [8] NIA H T, MUNN L L, JAIN R K. Physical traits of cancer[J/OL]. *Science*, 2020, 370(6516): eaaz0868.
- [9] SUKUMAR J, GAST K, QUIROGA D, *et al.* Triple-negative breast cancer: promising prognostic biomarkers currently in development[J/OL]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021, 21(2): 135-148.
- [10] WU T, DAI Y. Tumor microenvironment and therapeutic response[J/OL]. *Cancer Lett*, 2017, 387: 61-68.
- [11] MEI X Y, ZHANG J N, JIA W Y, *et al.* Scutellarin suppresses triple-negative breast cancer metastasis by inhibiting TNF α -induced vascular endothelial barrier breakdown[J/OL]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(10): 2666-2677.
- [12] BRAICU C, CHIOREAN R, IRIMIE A, *et al.* Novel insight into triple-negative breast cancers, the emerging role of angiogenesis, and antiangiogenic therapy[J/OL]. *Expert Rev Mol Med*, 2016, 18: e18.
- [13] WANG L, ZHANG L, ZHAO L, *et al.* VEGFA/NRP-1/GAPVD1 axis promotes progression and cancer stemness of triple-negative breast cancer by enhancing tumor cell-macrophage crosstalk[J/OL]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(2): 446-463.
- [14] SANTI A, KUGERATSKI F G, ZANIVAN S. Cancer associated fibroblasts: The architects of stroma remodeling[J/OL]. *Proteomics*, 2018, 18(5-6): 1700167.
- [15] ELOSEGUI-ARTOLA A, GUPTA A, NAJIBI A J, *et al.* Ma-

- trix viscoelasticity controls spatiotemporal tissue organization[J/OL]. *Nat Mater*, 2023, 22(1): 117-127.
- [16] NAGELKERKE A, BUSSINK J, ROWAN A E, *et al.* The mechanical microenvironment in cancer: How physics affects tumours[J/OL]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35: 62-70.
- [17] PRATT S J P, LEE R M, MARTIN S S. The mechanical microenvironment in breast cancer[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(6): 1452.
- [18] DŽOIĆ DOMINKOVIĆ M, IVANAC G, KELAVA T, *et al.* Elastographic features of triple negative breast cancers[J/OL]. *Eur Radiol*, 2016, 26(4): 1090-1097.
- [19] DUAN Y, SONG X, GUAN L, *et al.* Comparative study of pathological response evaluation systems after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer; developing predictive models of multimodal ultrasound features including shear wave elastography combined with puncture pathology[J/OL]. *Quant Imaging Med Surg*, 2023, 13(5): 3013-3028.
- [20] ZHANG J, TAN X, ZHANG X, *et al.* Efficacy of shear-wave elastography versus dynamic optical breast imaging for predicting the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J/OL]. *Eur J Radiol*, 2020, 129: 109098.
- [21] BIANCHINI G, DE ANGELIS C, LICATA L, *et al.* Treatment landscape of triple-negative breast cancer - expanded options, evolving needs[J/OL]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(2): 91-113.
- [22] LI L Y, ZHANG F, LIU Z, *et al.* Immunotherapy for triple-negative breast cancer: combination strategies to improve outcome[J/OL]. *Cancers(Basel)*, 2023, 15(1): 321.
- [23] KUMAR A, SINGH S, PRADHAN S, *et al.* Doppler ultrasound scoring to predict chemotherapeutic response in advanced breast cancer[J/OL]. *World J Surg Oncol*, 2007, 5: 99.
- [24] FENG J, LU J, JIN C, *et al.* Diagnostic value of superb microvascular imaging in differentiating benign and malignant breast tumors: A systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(11): 2648.
- [25] ZHANG X Y, CAI S M, ZHANG L, *et al.* Association between vascular index measured via superb microvascular imaging and molecular subtype of breast cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 861151.
- [26] ZHU Y, TANG Y, ZHANG G, *et al.* Quantitative analysis of superb microvascular imaging for monitoring tumor response to chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1074173.
- [27] QI J, WANG C, MA Y, *et al.* The potential role of combined shear wave elastography and superb microvascular imaging for early prediction the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1176141.
- [28] KURT S A, KAYADIBI Y, SARACOGLU M S, *et al.* Prediction of molecular subtypes using superb microvascular imaging and shear wave elastography in invasive breast carcinomas[J/OL]. *Acad Radiol*, 2023, 30(1): 14-21.
- [29] DIETRICH C F, CORREAS J M, CUI X W, *et al.* EFSUMB technical review-update 2023: Dynamic contrast-enhanced ultrasound (DCE-CEUS) for the quantification of tumor perfusion[J/OL]. *Ultraschall Med*, 2024, 45(1): 36-46.
- [30] TANG Y, CHEN P, TANG T, *et al.* Value of perfusion characteristics evaluated by CEUS combined with STQ parameters in diagnosing the properties of SLN in breast cancer[J/OL]. *Technol Health Care*, 2025, 33(1): 529-535.
- [31] JIANG Y, LI J K, HUANG S S, *et al.* The diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound combined with clinicopathological features in microinvasive ductal carcinoma in situ[J/OL]. *Gland Surg*, 2024, 13(11): 1894-1906.
- [32] LI X, ZHANG J, ZHANG G, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound and conventional ultrasound characteristics of breast cancer with different molecular subtypes[J/OL]. *Clin Breast Cancer*, 2024, 24(3): 204-214.
- [33] LI L L, SU Q L, DENG Y X, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound for the preoperative prediction of pathological characteristics in breast cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1320714.
- [34] CAO Y, WANG X, LI L, *et al.* Early prediction of pathologic complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy using longitudinal ultrafast dynamic contrast-enhanced MRI [J/OL]. *Diagn Interv Imaging*, 2023, 104(12): 605-614.
- [35] GUO J, WANG B H, HE M, *et al.* Contrast-enhanced ultrasonography for early prediction of response of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1026647.
- [36] 杨振东. 超声造影评价恩度诱导鼻咽癌患者肿瘤血管正常化的临床研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
- [37] 冷晓玲. 乳腺癌超声造影特征与恶性基质化、肿瘤血管异质性区域性特点的相关性[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2015.
- [38] ZHOU S C, LE J, ZHOU J, *et al.* The role of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis and pathologic response prediction in breast cancer: A meta-analysis and systematic review [J/OL]. *Clin Breast Cancer*, 2020, 20(4): e490-e509.
- [39] VOUTOURI C, MPEKRIS F, PANAGI M, *et al.* Ultrasound stiffness and perfusion markers correlate with tumor volume responses to immunotherapy[J/OL]. *Acta Biomater*, 2023, 167: 121-134.
- [40] LI Z, LAI M, ZHAO S, *et al.* Ultrasound molecular imaging for multiple biomarkers by serial collapse of targeting microbubbles with distinct acoustic pressures[J/OL]. *Small*, 2022, 18(22): e2108040.
- [41] RIEGLER J, LABYED Y, ROSENZWEIG S, *et al.* Tumor elastography and its association with collagen and the tumor microenvironment [J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(18): 4455-4467.
- [42] 段颖. 乳腺癌组织微环境超声弹性成像与其胶原重构和 YAP1 表达的相关性研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2024.
- [43] WANG S, LAN Z, WAN X, *et al.* Correlation between baseline conventional ultrasounds, shear-wave elastography indicators, and neoadjuvant therapy efficacy in triple-negative breast cancer[J/OL]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(20): 3178.
- [44] EVANS A, SIM Y T, LAWSON B, *et al.* The value of prog-

- nostic ultrasound features of breast cancer in different molecular subtypes with a focus on triple negative disease[J/OL]. *Breast Cancer*, 2022, 29(2): 296-301.
- [45] JIA W, XIA S, JIA X, *et al.* Ultrasound Viscosity Imaging in Breast Lesions; A Multicenter Prospective Study[J/OL]. *Acad Radiol*, 2024, 31(9): 3499-3510.
- [46] NASRI D, MANWAR R, KAUSHIK A, *et al.* Photoacoustic imaging for investigating tumor hypoxia; a strategic assessment [J/OL]. *Theranostics*, 2023, 13(10): 3346-3367.
- [47] DAN Q, HU D, GE Y, *et al.* Ultrasmall theranostic nanozymes to modulate tumor hypoxia for augmenting photodynamic therapy and radiotherapy[J/OL]. *Biomater Sci*, 2020, 8(3): 973-987.
- [48] OZCAN B B, WANNIARACHCHI H, MASON R P, *et al.* Current status of optoacoustic breast imaging and future trends in clinical application; is it ready for prime time[J/OL]. *Eur Radiol*, 2024, 34(9): 6092-6107.
- [49] LIU H, WANG M, JI F, *et al.* Mini review of photoacoustic clinical imaging; a noninvasive tool for disease diagnosis and treatment evaluation[J/OL]. *J Biomed Opt*, 2024, 29(Suppl 1): S11522.
- [50] LIN L, TONG X, HU P, *et al.* Photoacoustic computed tomography of breast cancer in response to neoadjuvant chemotherapy [J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(7): 2003396.
- [51] ZALEV J, RICHARDS L M, CLINGMAN B A, *et al.* Optoacoustic imaging of relative blood oxygen saturation and total hemoglobin for breast cancer diagnosis[J/OL]. *J Biomed Opt*, 2019, 24(12): 1-16.
- [52] ZHU Q, TANNENBAUM S, KURTZMAN S H, *et al.* Identifying an early treatment window for predicting breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy using immunohistopathology and hemoglobin parameters [J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2018, 20(1): 56.
- [53] HYSI E, WIRTZFELD L A, MAY J P, *et al.* Photoacoustic signal characterization of cancer treatment response: Correlation with changes in tumor oxygenation [J/OL]. *Photoacoustics*, 2017, 5: 25-35.
- [54] JIA Y, ZHU Y, LI T, *et al.* Evaluating tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: The role of conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound[J/OL]. *J Ultrasound Med*, 2023, 42(3): 623-634.
- [55] LIU Q, TANG L, CHEN M. Ultrasound strain elastography and contrast-enhanced ultrasound in predicting the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: A nomogram integrating Ki-67 and ultrasound features[J/OL]. *J Ultrasound Med*, 2022, 41(9): 2191-2201.
- [56] JIANG M, LI C L, LUO X M, *et al.* Ultrasound-based deep learning radiomics in the assessment of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer[J/OL]. *Eur J Cancer*, 2021, 147: 95-105.
- [57] WANG H, LI X, YUAN Y, *et al.* Association of machine learning ultrasound radiomics and disease outcome in triple negative breast cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(1): 152-164.
- [58] XU Z, WANG Y, CHEN M, *et al.* Multi-region radiomics for artificially intelligent diagnosis of breast cancer using multimodal ultrasound[J/OL]. *Comput Biol Med*, 2022, 149: 105920.
- [59] FERRE R, ELST J, SENTHILNATHAN S, *et al.* Machine learning analysis of breast ultrasound to classify triple negative and HER2+ breast cancer subtypes[J/OL]. *Breast Dis*, 2023, 42(1): 59-66.
- [60] YU F H, MIAO S M, LI C Y, *et al.* Pretreatment ultrasound-based deep learning radiomics model for the early prediction of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J/OL]. *Eur Radiol*, 2023, 33(8): 5634-5644.
- [61] GU J, ZHONG X, FANG C, *et al.* Deep learning of multimodal ultrasound: Stratifying the response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer before treatment[J/OL]. *Oncologist*, 2024, 29(2): e187-e197.
- [62] HUANG J X, LU Y, TAN Y T, *et al.* Elastography-based AI model can predict axillary status after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer with nodal involvement: A prospective, multicenter, diagnostic study[J/OL]. *Int J Surg*, 2024, 111(1): 221-229.
- [63] FU Y, LEI Y T, HUANG Y H, *et al.* Longitudinal ultrasound-based AI model predicts axillary lymph node response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a multicenter study [J/OL]. *Eur Radiol*, 2024, 34(11): 7080-7089.
- [64] QIAN X J, PEI J, ZHENG H, *et al.* Prospective assessment of breast cancer risk from multimodal multiview ultrasound images via clinically applicable deep learning[J/OL]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(6): 522-532.
- [65] ZHOU B Y, WANG L F, YIN H H, *et al.* Decoding the molecular subtypes of breast cancer seen on multimodal ultrasound images using an assembled convolutional neural network model: A prospective and multicentre study [J/OL]. *eBioMedicine*, 2021, 74: 103684.

(收稿日期:2025-02-28;修回日期:2025-03-05;编辑:黎仕娟)