

## ◁乳腺影像学▷

经皮超声造影引导下穿刺活检诊断腋窝转移性  
淋巴结假阴性的风险模型构建与评估林文金, 林振湖, 梁荣喜, 陈 聪, 薛恩生  
(福建医科大学附属协和医院超声科, 福建 福州 350001)

**[摘要]** 目的: 构建经皮超声造影引导下细针穿刺活检(pCEUS-FNAC)诊断乳腺癌腋窝转移性淋巴结假阴性的预测模型, 探讨该模型在降低 pCEUS-FNAC 假阴性率的临床可行性及实用性。方法: 回顾性收集 2020 年 10 月—2023 年 1 月在我院术前行 pCEUS-FNAC 的浸润性乳腺癌伴腋窝淋巴结转移患者 261 例, 以腋窝淋巴结手术病理结果为金标准, 将病例分为腋窝淋巴结 pCEUS-FNAC 阳性组和 pCEUS-FNAC 阴性组, 对比分析两组病例临床病理特征、超声征象的差异, 采用单因素分析及多因素 Logistic 回归分析确定 pCEUS-FNAC 假阴性的危险因素。根据筛选出的危险因素建立列线图预测模型, 通过受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线对、临床决策曲线分析(DCA)对模型进行评价。结果: pCEUS-FNAC 诊断乳腺癌腋窝转移性淋巴结假阴性率为 14.6%。多因素回归分析结果显示, 肿瘤  $d_{\text{最大径}} > 5$  cm、呈多灶、pCEUS I/II 型为 pCEUS-FNAC 假阴性的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。基于以上危险因素构建的预测模型在训练集和测试集 ROC 曲线下面积分别为 0.790 (0.687~0.893)、0.803 (0.653~0.954), Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验分别为  $P=0.548$ ,  $P=0.397$ , DCA 显示模型曲线远离两条极端线。结论: 乳腺癌  $d_{\text{最大径}} > 5$  cm、呈多灶、腋窝淋巴结 pCEUS I/II 型为 pCEUS-FNAC 假阴性的危险因素, 据此构建的预测模型具有较好的区分度和校准度, 并展现出良好的临床实用价值。

**[关键词]** 乳腺肿瘤; 淋巴转移; 超声检查, 介入性

**[中图分类号]** R737.9; R445.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1008-1062(2024)10-0685-05

DOI:10.12117/jccmi.2024.10.001

**Risk model construction and evaluation of false negative diagnosis of axillary metastatic lymph nodes under percutaneous ultrasound-guided biopsy**

LIN Wen-jin, LIN Zhen-hu, LIANG Rong-xi, CHEN Cong, XUE En-sheng

(Department of Ultrasound, Union Hospital Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China)

**Abstract: Objective:** To construct a predictive model for false negative of breast cancer axillary lymph node metastasis diagnosed by pCEUS-guided FNAC (pCEUS-FNAC), and to explore the clinical feasibility and practicality of reducing false negative rate in pCEUS-FNAC. **Methods:** A total of 261 cases with invasive breast cancer with axillary lymph node metastasis who underwent preoperative pCEUS-FNAC in our hospital from October 2020 to January 2023 were retrospectively collected. Axillary lymph node surgical pathology results served as the gold standard. Cases were divided into pCEUS-FNAC positive group and pCEUS-FNAC negative group, and differences in clinical pathological features and ultrasound findings were compared between the two groups. Independent risk factors of pCEUS-FNAC false negative were determined using univariate analysis and multivariate Logistic regression models. A predictive model was established based on selected independent risk factors, and the model was evaluated through receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve pairs and clinical decision curve analysis (DCA). **Results:** The false negative rate of pCEUS-FNAC for diagnosing breast cancer axillary lymph node metastasis was 14.6%. Multivariate regression analysis revealed that tumors  $d_{\text{max}} > 5$  cm, multifocal tumors and pCEUS type I/II were independent risk factors for pCEUS-FNAC false negative ( $P < 0.05$ ). The predictive model was established based on these independent risk factors, and its training and testing set AUCs were 0.790(0.687~0.893) and 0.803(0.653~0.954) respectively. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit tests were  $P=0.548$ ,  $P=0.397$ . DCA showed that the model curve was far from the two extreme lines. **Conclusion:** Breast cancer  $d_{\text{max}} > 5$  cm, multifocality, and axillary lymph node pCEUS I/II are independent risk factors for pCEUS-FNAC false negative. The predictive model constructed based on these factors has good discrimination and calibration, providing good clinical practical value.

**Key words:** Breast Neoplasms; Lymphatic Metastasis; Ultrasonography, Interventional

乳腺癌发病率逐年升高, 呈年轻化趋势, 严重威胁女性的生命健康。术前评估乳腺癌患者腋窝淋巴结状态对于手术分期、术式选择、制定化疗方案及预后判断都有重要意义。有 Meta 分析<sup>[1]</sup>显示在乳腺癌

**[收稿日期]** 2024-06-06

**[作者简介]** 林文金(1987-), 男, 福建漳州人, 主治医师。E-mail: 550627704@qq.com

**[通信作者]** 薛恩生, 福建医科大学附属协和医院超声科, 350001。E-mail: xuees01@163.com

患者中,术前常规超声引导下淋巴结穿刺活检(Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology, US-FNAC)仅可检出 50%~55%的腋窝转移性淋巴结。Cho 等<sup>[2]</sup>认为,US-FNAC 的假阴性可能是因穿刺活检的靶淋巴结选择错误造成的。前哨淋巴结是原发肿瘤引流区域中的第一站淋巴结,是肿瘤最早发生转移的淋巴结,经皮超声造影可识别前哨淋巴结达 90%以上<sup>[3-4]</sup>,经皮超声造影(Percutaneous contrast-enhanced ultrasound, pCEUS)引导下 FNAC 可减少穿刺活检的靶淋巴结选择错误,部分学者<sup>[5-9]</sup>采用 pCEUS 联合 FNAC 诊断乳腺癌腋窝转移性淋巴结,在一定程度上提高了腋窝转移性淋巴结诊断的敏感性,但其假阴性率仍达 9.0%~28.57%。本研究拟通过统计术前 pCEUS-FNAC 诊断乳腺癌腋窝转移性淋巴结的假阴性率,分析乳腺癌各项临床、病理特征、超声征象及腋窝淋巴结超声表现与假阴性率的相关性,构建列线图预测模型,以探讨该模型在预测 pCEUS-FNAC 诊断乳腺癌腋窝转移性淋巴结假阴性风险的临床可行性及实用性。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2020 年 10 月—2023 年 1 月在本院行 pCEUS 引导下腋窝淋巴结穿刺活检术的浸润性乳腺癌患者 261 例,均为女性,中位年龄 49.00 (42.00, 57.00)岁。纳入标准:①经病理证实为浸润性乳腺癌患者;②术前行 pCEUS 引导下腋窝淋巴结细针穿刺活检;③经腋窝淋巴结清扫术后病理证实腋窝淋巴结阳性。排除标准:①pCEUS 失败或不能识别腋窝淋巴结者;②曾接受了乳腺癌相关放疗等治疗;③pCEUS-FNAC 与手术时间间隔超过 4 周;④孕妇或对超声造影剂过敏者。

以腋窝淋巴结手术病理结果为金标准,比较 pCEUS-FNAC 结果,将 pCEUS-FNAC 阳性归为 pCEUS-FNAC 阳性组(223 例),pCEUS-FNAC 阴性归为 pCEUS-FNAC 阴性组(38 例)。

本研究已获本院伦理委员会审批(伦理审批编号:2022KY087),患者均已签署知情同意书。

### 1.2 仪器与方法

乳腺和腋窝淋巴结超声检查应用声科声蓝 SuperSonic Imaging Aixplorer 彩色多普勒超声诊断仪,线阵高频探头,频率 4~15 MHz。由 2 位经验丰富超声医生对所有患者的临床资料、肿瘤穿刺病理信息及乳腺/腋窝淋巴结的超声图像进行评估,记录患者年龄、肿瘤大小( $d_{\text{最大径}}$ )、数目、部位、病理类型、组织学分级、分子分型以及肿瘤超声类型、腋窝淋巴结超声分类、pCEUS 分型、pCEUS 淋巴管连续性等资料。

根据淋巴结 pCEUS 造影表现不同将其分为 4 种类型:Ⅰ型为均匀增强型(淋巴结内部呈均匀增强);Ⅱ型为环形增强型(淋巴结边缘呈厚薄均匀环形增强,淋巴门部无或有增强);Ⅲ型为不均匀增强型(淋巴结内部呈不均匀增强,局部呈充盈缺损);Ⅳ型为无增强型(淋巴结内部未见造影剂充盈)(图 1)。

在 pCEUS 检查所见最为可疑腋窝转移淋巴结的最大切面观察淋巴结实质、淋巴门结构并测量实质最大厚度,参考 Bedi 等<sup>[10]</sup>对腋窝淋巴结的超声分型,将腋窝淋巴结分为 4 型:Ⅰ型为淋巴结实质厚度 < 3 mm,实质厚度均一或不均一,淋巴门部结构存在;Ⅱ型为淋巴结实质均匀性增厚,厚度  $\geq$  3 mm,淋巴门部结构存在;Ⅲ型为淋巴结实质呈不均匀性增厚,厚度  $\geq$  3 mm,淋巴门部结构存在或偏心;Ⅳ型为淋巴结实质明显增厚,淋巴结门部结构消失。根据中国抗癌协会 2024 版乳腺癌诊疗指南与规范,将肿瘤穿刺组织分子分型分为 Luminal A 型、Luminal B 型、HER2+型和三阴性型 4 种乳腺癌分型<sup>[11]</sup>。

在 pCEUS 引导下,采用 25G 一次性使用穿刺针对最可疑的显影淋巴结进行穿刺活检,每个淋巴结穿刺取材 4 次,涂片送检。将取材标本细胞学病理诊断结果分为取材不充足、良性、非典型可能良性、可疑恶性及恶性 5 类<sup>[12]</sup>,可疑恶性及恶性归为 pCEUS-FNAC 阳性,其余归为 pCEUS-FNAC 阴性。

### 1.3 统计学方法

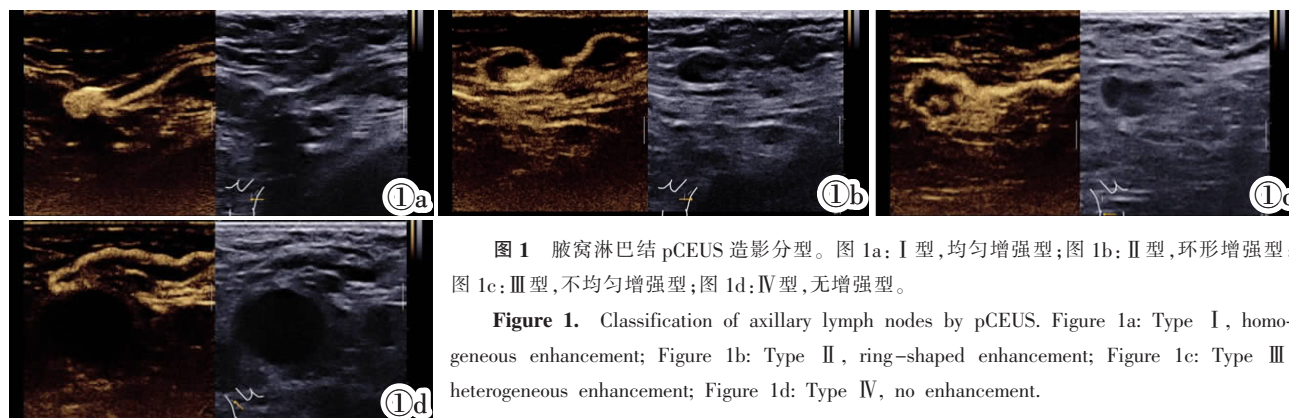


图 1 腋窝淋巴结 pCEUS 造影分型。图 1a:Ⅰ型,均匀增强型;图 1b:Ⅱ型,环形增强型;图 1c:Ⅲ型,不均匀增强型;图 1d:Ⅳ型,无增强型。

Figure 1. Classification of axillary lymph nodes by pCEUS. Figure 1a: Type I, homogeneous enhancement; Figure 1b: Type II, ring-shaped enhancement; Figure 1c: Type III, heterogeneous enhancement; Figure 1d: Type IV, no enhancement.

采用 SPSS 25.0、R4.2.0 软件进行统计学分析。偏态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 分类变量采用  $n(\%)$  表示。在单因素分析中, 对分类变量采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法, 对连续变量采用 Mann-Whitney U 检验。采用多因素 Logistic 回归分析筛选 pCEUS 引导下穿刺活检诊断腋窝转移性淋巴结假阴性的独立危险因素。双侧检验,  $P < 0.05$  为差别有统计学意义。将所有病例按照 7:3 的比例随机分为训练集 ( $n=182$ ) 和测试集 ( $n=79$ ), 基于筛选出的独立危险因素在训练集中构建列线图模型, 在训练集和测试集中分别绘制受试者工作特征 (Receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 以曲线下面积 (Area under curve, AUC) 评价模型的鉴别能力, 采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验和校准曲线评价模型的校准度, 采用决策曲线分析评价模型的临床价值。

## 2 结果

### 2.1 患者基线资料

本组 261 例患者均经手术病理证实为浸润性乳腺癌: 4 例浸润性小叶癌, 2 例黏液癌, 1 例髓样癌, 1 例乳头状癌, 1 例小管癌, 余 252 例为浸润性导管癌; 261 例患者行腋窝淋巴结清扫术后病理证实腋窝存在 1~7 枚淋巴结转移。术前 pCEUS-FNAC 诊断腋窝转移性淋巴结假阴性率为 14.6% (38/261)。

### 2.2 pCEUS-FNAC 诊断腋窝转移性淋巴结假阴性的危险因素分析

pCEUS-FNAC 诊断腋窝转移性淋巴结假阴性的单因素分析结果显示, 肿瘤大小 ( $d_{\text{最大径}}$ )、肿瘤数目、腋窝淋巴结超声分型、pCEUS 分型在 pCEUS-FNAC 阳性组与 pCEUS-FNAC 阴性组间差异存在统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 患者年龄、肿瘤部位、病理类型、组织学分级、分子分型及肿瘤超声类型、pCEUS 淋巴管连续性在两组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (表 1)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 肿瘤  $d_{\text{最大径}} > 5$  cm、呈多灶分布、腋窝淋巴结 pCEUS 呈 I/II 型为 pCEUS-FNAC 诊断腋窝转移性淋巴结假阴性的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ) (表 2)。

### 2.3 pCEUS-FNAC 诊断腋窝转移性淋巴结假阴性的列线图模型构建

基于多因素 Logistic 回归分析筛选出的独立危险因素, 将乳腺癌  $d_{\text{最大径}} > 5$  cm、肿瘤数目为多灶、淋巴结超声造影 I/II 型纳入预测模型的构建, 在训练集中建立了 pCEUS 引导下穿刺活检诊断腋窝转移性淋巴结假阴性发生风险的列线图预测模型 (图 2)。

### 2.4 列线图预测模型的评价

在训练集与测试集中分别评价所构建的列线图模型的预测性能, 结果显示, 在训练集中模型 ROC 曲线的 AUC 为 0.790 (0.687~0.893), 测试集模型的 AUC 为 0.803 (0.653~0.954), 表明该列线图预测模型对乳腺癌患者腋窝转移性淋巴结穿刺活检假阴性具有较好的预测效能 (图 3); 训练集和验证集的 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验分别为  $P=0.548$ 、 $P=0.397$ , 校准曲线提示模型的预测结果与真实情况的吻合程度较好, 校准度较好 (图 4); 决策曲线结果显示在一定的阈值概率下, 该列线图模型的决策曲线均高于 2 条参考线, 说明模型的临床实用性总体较优, 具有良好的临床应用价值 (图 5)。

## 3 讨论

US-FNAC 是术前评估腋窝淋巴结状态的一项简单易行的微创技术, 其诊断腋窝淋巴结转移的特异性高达 100%<sup>[13-14]</sup>, 可有效避免部分腋窝淋巴结阳性患者接受不必要的前哨淋巴结切除活检术。但 US-FNAC 病理诊断腋窝转移性淋巴结的灵敏度较低, US-FNAC 病理阴性者仍需行前哨淋巴结切除活检术进行腋窝分期。

pCEUS 是术前对患者腋窝前哨淋巴结进行定位、定性评估的超声新技术。pCEUS 对前哨淋巴结的高识别率为 pCEUS 引导下 FNAC 穿刺靶目标淋巴结的准确选择提供了可靠的依据, 进一步提高了腋窝转移性淋巴结 FNAC 的灵敏度<sup>[15-16]</sup>。但 pCEUS-FNAC 仍存在一定的假阴性率, 这可能与腋窝转移淋巴结负荷、转移灶大小等因素有关<sup>[17]</sup>。因此, 构建术前预测模型或可消除 pCEUS-FNAC 假阴性的影响因素, 识别 pCEUS-FNAC 假阴性患者, 为再次 FNAC 或后续治疗方案的选择提供依据。

本研究单因素方差分析及多因素 Logistic 回归分析结果显示, pCEUS-FNAC 诊断腋窝转移性淋巴结假阴性的独立危险因素包括乳腺癌病灶大小、肿瘤数目、淋巴结 pCEUS 分型 3 个因素。当肿瘤  $d_{\text{最大径}} > 5$  cm、肿瘤呈多灶分布时, 术前 pCEUS-FNAC 诊断腋窝转移性淋巴结假阴性的风险明显升高, 这与 US-FNAC 诊断腋窝转移性淋巴结假阴性的相关研究结果类似<sup>[17-19]</sup>。值得注意的是, 当淋巴结超声造影呈 I/II 型, pCEUS-FNAC 诊断腋窝转移性淋巴结假阴性风险升高, 这提示部分转移性淋巴结 pCEUS 增强表现与良性淋巴结存在声像图交叉, 当转移性淋巴结超声造影呈现为良性淋巴结增强模式时, 往往使淋巴结穿刺靶部位不明确, 容易造成病理取样偏倚, 影响 FNAC 病理诊断的准确率。此结果可能与淋巴结转移的病理生理过程有关, 在淋巴结癌细胞浸

表 1 pCEUS-FNAC 阳性组与 pCEUS-FNAC 阴性组间的单因素方差分析

		pCEUS-FNAC 阳性组	pCEUS-FNAC 阴性组	t/ $\chi^2$ /Z	P
年龄		50.00(42.00, 57.00)	48.00(41.25, 53.00)	Z=-1.19	0.235
肿瘤数目	单发	213(95.52%)	32(84.21%)	$\chi^2=5.38$	0.020
	多灶	10(4.48%)	6(15.79%)		
组织学分级	I 级	24(10.76%)	6(15.79%)	-	0.431
	II 级	173(77.58%)	26(68.42%)		
	III 级	26(11.66%)	6(15.79%)		
病理类型	浸润性导管癌	215(96.41%)	37(97.37%)	-	0.554
	浸润性小叶癌	3(1.35%)	1(2.63%)		
	其它	5(2.24%)	0(0.00%)		
d <sub>最大径</sub> (cm)	<2.0	85(38.12%)	9(23.68%)	$\chi^2=12.29$	0.002
	2.0~<5.0	126(56.50%)	21(55.26%)		
	≥5.0	12(5.38%)	8(21.05%)		
肿瘤超声类型	肿块型	181(81.17%)	35(92.11%)	$\chi^2=2.72$	0.099
	非肿块型	42(18.83%)	3(7.89%)		
肿瘤部位	外上象限	82(36.77%)	19(50.00%)	$\chi^2=6.86$	0.144
	外下象限	37(16.59%)	3(7.89%)		
	内下象限	21(9.42%)	0(0.00%)		
	内上象限	68(30.49%)	13(34.21%)		
	乳晕区	15(6.73%)	3(7.89%)		
分子分型	Luminal A 型	101(45.29%)	18(47.37%)	-	0.203
	Luminal B 型	78(34.98%)	8(21.05%)		
	HER2+型	26(11.66%)	8(21.05%)		
	三阴性型	18(8.07%)	4(10.53%)		
淋巴结超声分型	I 型	91(40.81%)	26(68.42%)	$\chi^2=13.60$	0.003
	II 型	53(23.77%)	9(23.68%)		
	III 型	68(30.49%)	2(5.26%)		
	IV 型	11(4.93%)	1(2.63%)		
pCEUS 分型	I 型	86(38.57%)	19(50.00%)	$\chi^2=15.72$	0.001
	II 型	24(10.76%)	11(28.95%)		
	III 型	80(35.87%)	7(18.42%)		
	IV 型	33(14.80%)	1(2.63%)		
pCEUS 淋巴管连续性	连续	203(91.03%)	36(94.74%)	$\chi^2=0.20$	0.657
	中断	20(8.97%)	2(5.26%)		

表 2 pCEUS-FNAC 诊断腋窝转移性淋巴结假阴性的多因素 Logistic 回归分析

		P	OR(95%CI)
d <sub>最大径</sub> (cm)	<2.0		1.00(Reference)
	2.0~<5.0	0.200	1.98(0.70~5.62)
	≥5.0	0.020	5.20(1.29~20.91)
肿瘤数目	单发	-	1.00(Reference)
	多灶	0.031	5.05(1.16~22.01)
淋巴结超声分型	I 型	0.268	3.26(0.40~26.43)
	II 型	0.648	1.66(0.19~14.66)
	III 型	0.373	0.32(0.03~3.88)
	IV 型	-	1.00(Reference)
pCEUS 分型	I 型	0.049 8	9.43(1.00~89.33)
	II 型	0.042	11.62(1.10~123.06)
	III 型	0.342	3.11(0.30~32.35)
	IV 型	-	1.00(Reference)

润早期, 结内癌细胞尚未造成结内淋巴循环阻塞, 淋巴结 pCEUS 呈均匀增强, 当肿瘤侵入淋巴结被膜下周围区, 导致造影剂进入淋巴结实质受阻而滞留在边缘区, pCEUS 呈环形增强<sup>[20]</sup>。转移淋巴结 pCEUS 呈 I / II 型表现时, 通常提示淋巴结处于癌细胞浸润早

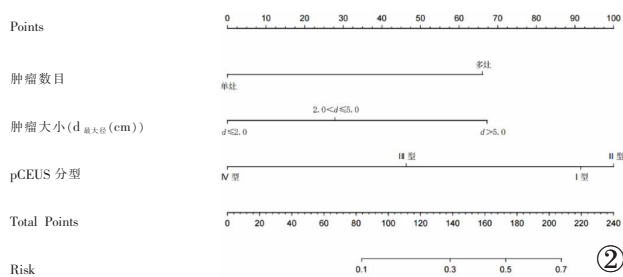


图 2 pCEUS-FNAC 诊断腋窝转移性淋巴结假阴性的列线图预测模型。

Figure 2. Nomogram prediction model for false negative diagnosis of axillary metastatic lymph nodes by pCEUS-FNAC.

期, 使 FNAC 准确取样的难度增大。

目前, 国内外关于 pCEUS-FNAC 评估腋窝淋巴结状态及其 N 分期临床价值的研究已较为广泛。然而, 关于 pCEUS-FNAC 在诊断腋窝转移性淋巴结中假阴性情况, 鲜有文献报道。本研究纳入了 261 例浸

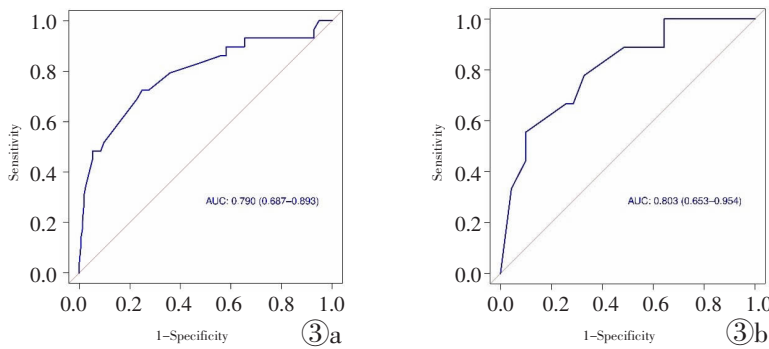


图 3 多因素 Logistic 回归模型的 ROC 曲线。图 3a: 训练集; 图 3b: 测试集。

Figure 3. ROC curve of multivariate Logistic regression model. Figure 3a: Training set; Figure 3b: Test set.

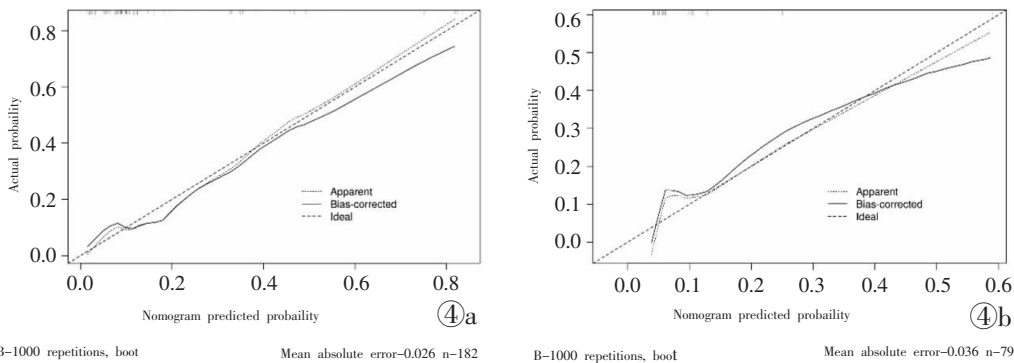


图 4 回归模型的校准曲线分析。图 4a: 训练集; 图 4b: 测试集。

Figure 4. Analysis of calibration curves of regression models. Figure 4a: Training set; Figure 4b: Test set.

B-1000 repetitions, boot

Mean absolute error-0.026 n-182

B-1000 repetitions, boot

Mean absolute error-0.036 n-79

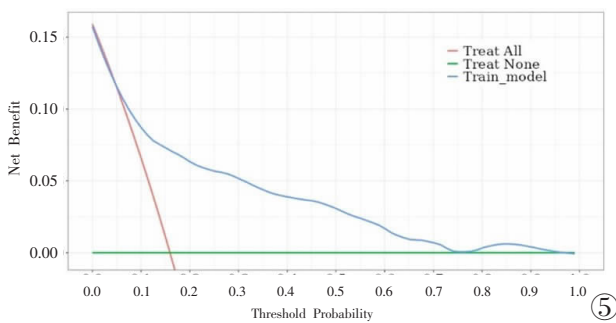


图 5 回归模型的决策曲线。

Figure 5. Decision curve of regression model.

润性乳腺癌患者,术前 pCEUS-FNAC 诊断腋窝转移性淋巴结的假阴性率为 14.6%。我们基于乳腺癌患者的超声相关表现,构建了一个列线图预测模型,用于预测 pCEUS-FNAC 的病理假阴性风险。该模型在多因素 Logistic 回归分析的基础上,将筛选出的独立危险因素进行整合构建而成,通过内部交叉验证等方法进行了评价。预测模型的 ROC 曲线及校正曲线提示所构建的列线图模型具有良好的区分度和校准度,在临床效用方面,列线图预测模型在临床决策方面也展现出良好的临床实用价值。通过本研究构建的列线图模型,可个体化地预测患者 pCEUS-FNAC 病理假阴性的风险,为临床医生提供了一种有效的工具,帮助其更好地评估患者的腋窝淋巴结状态和治疗方案的制定。

本研究存在一些不足之处:首先,本研究为单中心、小样本量回顾性研究,病例存在选择偏倚,未来研究采用大样本量、前瞻性、多中心研究可提高预测模型的可信度和稳定性;其次,尽管该列线图模型在

训练集和测试集中表现出较好的预测性能,但仍需要进一步外部验证,以确保模型的可推广性。

综上所述,pCEUS-FNAC 在诊断乳腺癌腋窝转移性淋巴结方面存在一定的假阴性率。研究发现肿瘤大小、肿瘤数目、腋窝淋巴结 pCEUS 分型是影响假阴性结果的独立危险因素。本研究构建的列线图预测模型在预测乳腺癌患者腋窝转移性淋巴结 pCEUS-FNAC 假阴性方面表现出较好的预测性能,具有良好的临床应用价值,可个体化地预测患者 pCEUS-FNAC 病理假阴性的风险,避免患者不必要的前哨淋巴结切除活检。

[参考文献]

[1]Valero MG, Golshan M. Management of the axilla in early breast cancer[J]. Cancer Treat Res, 2018, 173: 39-52.  
 [2]Cho N, Moon WK, Han W, et al. Preoperative sonographic classification of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: node-to-node correlation with surgical histology and sentinel node biopsy results[J]. AJR, 2009, 193(6): 1731-1737.  
 [3]Cox K, Taylor-Phillips S, Sharma N, et al. Enhanced pre-operative axillary staging using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound to detect and biopsy sentinel lymph nodes in breast cancer: a potential replacement for axillary surgery[J]. Br J Radiol, 2018, 91(1082): 1-10.  
 [4]Nielsen Moody A, Bull J, Culpam AM, et al. Preoperative sentinel lymph node identification, biopsy and localisation using contrast enhanced ultrasound (CEUS) in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Radiol, 2017, 72(11): 959-971.