



· 综述 ·

## 乳腺癌前哨淋巴结的超声造影研究进展

庄玲玲, 金利芳, 杜联芳

上海交通大学医学院附属上海市第一人民医院超声科, 上海 201620

[摘要] 前哨淋巴结 (sentinel lymph node, SLN) 是指原发肿瘤淋巴引流的第一个或第一组淋巴结。SLN 是否转移对乳腺癌的预后具有重要意义。超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 定位和定性乳腺癌 SLN 是近年来新出现的一种影像学诊断方法, 具有准确、简便、经济等优点, 可以实时引导 SLN 穿刺活检。本文综述 CEUS 在乳腺癌 SLN 诊断中研究进展, 旨在为临床医师提供有价值的参考依据。

[关键词] 乳腺癌; 前哨淋巴结; 超声造影

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2020.02.019

中图分类号: R737.9; R445.1 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2020)02-0187-05

**Progress of contrast-enhanced ultrasonography in sentinel lymph nodes of breast cancer** ZHUANG Lingling, JIN Lifang, DU Lianfang (Department of Ultrasound, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201620, China)

Correspondence to: DU Lianfang E-mail: dulf\_sh@163.com

[Abstract] The sentinel lymph node (SLN) is the hypothetical first lymph node or group of nodes draining the primary tumor. The metastasis of SLN in breast cancer suggests a poor prognosis. Preoperative accurate diagnosis can provide an important reference for determination of a treatment regimen. Lymphatic contrast-enhanced ultrasound (CEUS) to locate and characterize SLN of breast cancer is a new imaging diagnostic method in recent years. Its advantages are accurate, simple, and economical, and can guide the SLN biopsy in real time. This article reviewed the progress of lymphatic CEUS in the localization and characterization of SLN in breast cancer, in order to provide more guidance for clinicians.

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

在全世界范围内, 乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤, 近年来我国女性乳腺癌的发病率呈上升趋势, 发病年龄也趋于年轻化, 给社会和家庭造成了严重的影响。乳腺癌主要通过淋巴结转移, 区域淋巴结是否转移是判断其分期、手术方式的选择、术后治疗及预后判断的重要依据之一<sup>[1]</sup>。腋窝淋巴结状态是一个重要的预后因素, 能为乳腺癌患者的治疗决策提供非常有价值的信息。腋窝淋巴结一旦发生转移, 患者则需行腋窝淋巴结清扫术 (axillary lymph node dissection, ALND), 但 ALND 常伴有较高比例的术后并发症, 例如上臂淋巴水肿、肩部及上肢疼痛、无力及麻木等, 这些术后并发症都会严重

影响患者的生活质量<sup>[2-3]</sup>。前哨淋巴结 (sentinel lymph node, SLN) 是指原发肿瘤淋巴引流的第一个或第一组淋巴结, 有研究<sup>[4-6]</sup>发现 SLN 活检 (SLN biopsy, SLNB) 可准确地预测腋窝淋巴结状态。一般情况下, 若 SLN 未发生转移, 则可代表整个腋窝淋巴结是安全的, 但也有极少数情况下会发生跳跃转移; 若 SLN 发生转移, 则需行 ALND。因此, 即使是腋窝淋巴结临床和影像学检查均为阴性的患者, SLNB 仍被视为术前标准流程<sup>[7-8]</sup>。随着人们对乳腺癌防范意识的增强和广泛的筛查手段, 越来越多的乳腺癌在早期即可被发现, 这些早期患者少有淋巴结转移, 因此需要更加简便、准确、无创的检查方法来定位和诊

断SLN。

在进行SLNB的过程中, 首先需要定位SLN, 以往定位SLN的金标准是核素法+染料法, 这两种方法相结合用于识别SLN的灵敏度高达96%, 假阴性率为5%~10%<sup>[9-10]</sup>。但这两种方法均有一些不足之处: 核素法具有放射性, 且核素法标记的小分子物质(例如血浆蛋白、硫体胶等)会不可避免地进入二级淋巴结, 这样会造成SLN显影过多, 影响定位诊断的准确率<sup>[11]</sup>; 染料法的缺陷是用量难以准确控制, 注射量少时SLN不易显影, 较多时会造成SLN和周围组织均蓝染而难以分辨, 另外所用染料也会造成局部皮肤坏死或严重过敏反应。此外, 核素法和染料法作为定位SLN的方法, 均不能实时分辨SLN的性质, 需要基于医师的经验和病理学检查结果进行诊断。超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)是一种非侵入性技术, 近些年被应用于检测SLN<sup>[12]</sup>。最早, Mattrey等<sup>[13]</sup>应用CEUS检测猪黑色素瘤模型上的SLN。目前, 国内外多项研究<sup>[14-16]</sup>均已证实CEUS是定位SLN准确可靠的方法。

### 1 CEUS显影SLN的原理及方法

CEUS是近年来超声领域的重大发展之一, 已经广泛应用于临床诊疗。目前国内外临床上广泛应用的是以SonoVue和Sonazoid为代表的第三代造影剂<sup>[17]</sup>。SonoVue是国内批准且唯一可以用于临床的超声造影剂, 该造影剂是磷脂及聚乙烯二醇外壳包裹的六氟化硫微泡, 微泡的直径1~10  $\mu\text{m}$ , 平均粒径2.5  $\mu\text{m}$ , 可自由通过血管和淋巴管, 在超声声束的作用下震动增强背向散射信号, 达到显影效果<sup>[11]</sup>。Sonazoid是由磷脂包裹的十氟丁烷制成的微泡造影剂, 微泡的直径1.0~5.0  $\mu\text{m}$ , 平均粒径为2.6  $\mu\text{m}$ , Sonazoid的一个特点是可以被肝脏Kupffer细胞吞噬, 日本肝病学会建议将Sonazoid作为肝脏占位性疾病的首选检查方法<sup>[18-19]</sup>。Sonazoid注入体内后, 除血流灌注显像外, 可通过淋巴内皮细胞间隙或胞吞和胞吐作用, 进入毛细淋巴管, 回流至淋巴结, 使毛细淋巴管、集合管及淋巴结清楚显示<sup>[20]</sup>, 可实现淋巴流和SLN的实时可视化。

注射超声造影剂的方法有: 静脉注射, 经乳晕、肿块皮下及皮内注射, 经腺体及肿块内注射等。经周围静脉注射造影剂, 造影剂会进入血池, 不论增生的淋巴结还是肿瘤组织都会增强, 无法准确地检出SLN, 有一定的局限性。目前国内大多数研究都经过乳晕、肿块皮下或皮内注射造影剂来显示SLN。近年来, 有研究<sup>[21]</sup>表明, 经皮注射的超声造影剂能使区域的淋巴管及淋巴结明显增强而区别于周围组织。在低/中机械指数(mechanical index, MI)超声波照射下, 造影剂微泡发生非线性运动(包括形变), 超声仪器接受造影剂微泡产生的非线性信号而成像, 故能观察到淋巴管和淋巴结对造影剂微泡的吸收情况, 低MI不但能减少微泡破坏, 提高图像声噪比, 而且能延长微泡在目标区域的停留时间<sup>[22]</sup>。乳房的淋巴结系统丰富, 内微淋巴丛由一层没有平滑肌的内皮组成, 其内皮细胞之间重叠疏松, 从而形成一个微瓣膜的渗漏系统, 提供一个液体摄取的通道。当造影剂经皮注入后, 这些内皮细胞之间疏松交叉变形, 从而使造影剂通过间隙快速流入到淋巴管内, 再通过淋巴管流入到周围淋巴结, 从而使淋巴结显像<sup>[6, 23]</sup>。

### 2 CEUS定位SLN的准确性

经皮注射超声造影剂后, 一般沿增强的淋巴管走向扫查即可发现SLN。Sever等<sup>[24]</sup>报道, 40%的SLN只有在微泡增强后才能被识别为淋巴结, 这表明对于二维超声结果正常的患者, 可通过经皮CEUS更好地发现SLN, 对于SLN的活检或穿刺也可以起到更好的引导作用。在1项多中心的Meta分析<sup>[14]</sup>中, 经皮内注射超声造影剂的SLN的总识别率在84.5%~90.8%, CEUS下SLN穿刺活检的总成功率是77.5%~88%。Esfehani等<sup>[15]</sup>的研究以核素法和染料法为金标准, 经皮CEUS识别SLN的灵敏度为96%~100%。Sever等<sup>[24]</sup>的研究中, 80例乳腺癌患者经乳房外上象限乳晕皮内注入超声造影剂, 79例患者的SLN被准确发现并置入导丝。Nielsen等<sup>[16]</sup>的多中心Meta分析中, CEUS发现SLN的灵敏度>90%, CEUS引导导丝置入SLN的准确率分别是89%、96%及97%。这些研究均表明CEUS对SLN具有较

高识别率,可媲美金标准核素法+染料法,而且CEUS可以实时动态地观察显影的淋巴管及淋巴结,并判断淋巴结是否转移。

### 3 CEUS判断SLN的性质

常规超声诊断淋巴结的良恶性有较大价值,但当微小的肿瘤浸润在声像图上没有太大的改变时,其无法判断淋巴结的性质。此外,常规超声也存在一定的局限性,对淋巴结性质的判定易受淋巴结大小、位置深度、与周围组织的声阻抗差异等影响<sup>[25]</sup>。彩色多普勒血流显像可以显示淋巴结的血管血流形态信息,但难以显示微血管,难以判断淋巴结的微小浸润。

经皮注射超声造影剂后,通过观察SLN增强模式,可将其分为以下3种类型。① I型:SLN明显高增强并且强化均匀。② II型:SLN呈高增强,但强化不均匀,存在低灌注区或无灌注区。③ III型:SLN低增强或者不增强。当造影剂顺利通过淋巴管且均匀分布在淋巴结时表现为均匀高增强,提示肿瘤细胞未浸润淋巴结及淋巴管;不均匀增强指造影剂无法顺利通过淋巴结,提示淋巴结内存在细小的淋巴管被转移的肿瘤细胞所堵塞,出现灶性低灌注或无灌注;当主淋巴管几乎或完全被肿瘤细胞堵塞,造成造影剂几乎不能进入淋巴结,使得淋巴结表现为弱或无增强<sup>[26]</sup>。Xie等<sup>[27]</sup>将98例SLN的增强模式分为以上3种类型,与石蜡包埋切片病理学检查结果相对照,发现I型强化方式多见于未转移淋巴结(56/65),II型增强模式多见于转移淋巴结(23/33),如果以II型和III型增强模式为阳性淋巴结,I型增强模式为阴性淋巴结,CEUS判断SLN是否转移的灵敏度为81.8%,特异度86.2%,准确率84.7%,阳性预测值是75.0%,阴性预测值是90.3%。许立龙等<sup>[28]</sup>的研究中CEUS检测SLN是否转移的灵敏度、特异度、准确率分别为94.1%、66.7%、90.0%。Zhao等<sup>[29]</sup>发现SLN CEUS可以确定SLN是否转移,灵敏度和特异度分别为100%和52%。CEUS判断SLN是否转移具有较高的灵敏度及特异度,可显示淋巴结内的微血流灌注,对淋巴结的性质作出更准确的判断<sup>[26]</sup>。

### 4 CEUS引导SLN穿刺活检

有研究<sup>[30]</sup>表明,二维超声表现为正常的淋巴结约34%在SLNB中被证实是转移的淋巴结。有Meta分析<sup>[16,31]</sup>也显示在乳腺癌患者中,术前超声检查和穿刺活检可以识别50%~55%的转移性淋巴结,但约有25%的患者在术前超声为阴性,而SLNB中为阳性。Nielsen等<sup>[16]</sup>发现在二维超声上腋窝淋巴结表现为阴性的乳腺癌患者,约有54%在CEUS引导的SLNB中被证实是阳性。这表明我们需要更好地识别和取样SLN的方法,避免不必要的SLNB,以减少多次创伤的风险。

Rautiainen等<sup>[32]</sup>的研究中,通过对54例乳腺癌患者乳房外上象限乳晕处皮内注射造影剂,进行CEUS引导下SLNB,结果显示其灵敏度是66.7%,特异度是100.0%,阳性预测值100.0%,阴性预测值93.8%,总准确率是94.4%,并预测了所有具有高转移风险(转移的腋窝淋巴结>2个)的患者。Li等<sup>[12]</sup>对453名患有早期浸润性乳腺癌的患者进行SLN-CEUS,发现其对SLN诊断的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为96.82%、91.91%、87.54%和98.01%。吴晓琴等<sup>[33]</sup>对63例乳腺癌患者进行术前CEUS联合细针抽吸活组织检查(fine-needle aspiration biopsy, FNAB)定位定性SLN的研究,术后病理学检查证实16例出现淋巴结转移,其中12例在超声引导下穿刺发现恶性,术前CEUS联合FNAB诊断乳腺癌SLN转移的灵敏度为75.0%,特异度是100.0%,准确率是93.7%,假阴性率是25.0%。Cox等<sup>[14]</sup>成功对295例腋窝淋巴结在二维超声上表现正常的患者实施了CEUS引导下SLN组织芯穿刺活检,病理学检查证实共有57例发生淋巴结转移,CEUS引导下的组织FNAB发现了35例,22例患者是假阴性,该研究灵敏度为61%,假阴性率为39%。以上研究均表明CEUS引导下SLN穿刺活检可以更好地识别SLN的状态,提高腋窝转移性淋巴结的检出率。

综上所述,CEUS引导下探查乳腺癌SLN可以实时观测显影的淋巴管及淋巴结,并准确定位、定性SLN。CEUS引导的SLNB,可以提高转移性腋窝淋巴结的检出率,为临床提供有价值的

参考依据。但目前CEUS引导的SLN穿刺活检假阴性率偏高, 并且腋窝淋巴结存在一定程度的跳跃转移, 仍有待进一步研究。

### [参 考 文 献]

- [ 1 ] BENSON J R, DELLA ROVERE G Q. Management of the axilla in women with breast cancer [ J ] . Lancet Oncol, 2007, 8(4): 331-348.
- [ 2 ] KUEHN T, KLAUSS W, DARSOW M, et al. Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients—clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors [ J ] . Breast Cancer Res Treat, 2000, 64(3): 275-286.
- [ 3 ] KRAG D N, ANDERSON S J, JULIAN T B, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial [ J ] . Lancet Oncol, 2007, 8(10): 881-888.
- [ 4 ] DE BONIFACE J, FRISELL J, ANDERSSON Y, et al. Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection: the randomized controlled SENOMAC trial [ J ] . BMC Cancer, 2017, 17(1): 379.
- [ 5 ] LYMAN G H, TEMIN S, EDGE S B, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update [ J ] . J Clin Oncol, 2014, 32(13): 1365-1383.
- [ 6 ] WANG Y, ZHOU W, LI C, et al. Variation of sentinel lymphatic channels (SLCs) and sentinel lymph nodes (SLNs) assessed by contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in breast cancer patients [ J ] . World J Surg Oncol, 2017, 15(1): 127.
- [ 7 ] GRADISHAR W J, ANDERSON B O, BALASSANIAN R, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2017 [ J ] . J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(4): 433-451.
- [ 8 ] COROMILAS E J, WRIGHT J D, HUANG Y, et al. Axillary evaluation and lymphedema in women with ductal carcinoma *in situ* [ J ] . Breast Cancer Res Treat, 2016, 158(2): 373-384.
- [ 9 ] HOKIMOTO N, SUGIMOTO T, NAMIKAWA T, et al. A novel color fluorescence navigation system for intraoperative transcutaneous lymphatic mapping and resection of sentinel lymph nodes in breast cancer: comparison with the combination of gamma probe scanning and visible dye methods [ J ] . Oncology, 2018, 94(2): 99-106.
- [ 10 ] PEEK M C, CHARALAMPOUDIS P, ANNINGA B, et al. Blue dye for identification of sentinel nodes in breast cancer and malignant melanoma: a systematic review and Meta-analysis [ J ] . Future Oncol, 2017, 13(5): 455-467.
- [ 11 ] SHIMAZU K, MIYAKE T, TANEI T, et al. Real-time visualization of lymphatic flow to sentinel lymph nodes by contrast-enhanced ultrasonography with sonazoid in patients with breast cancer [ J ] . Ultrasound Med Biol, 2020, 45(10): 2634-2640.
- [ 12 ] LI J, LU M, CHENG X, et al. How Pre-operative sentinel lymph node contrast-enhanced ultrasound helps intra-operative sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience [ J ] . Ultrasound Med Biol, 2020, 45(8): 1865-1873.
- [ 13 ] MATTREY R F, KONO Y, BAKER K, et al. Sentinel lymph node imaging with microbubble ultrasound contrast material [ J ] . Acad Radiol, 2002, 9(Suppl 1): S231-5.
- [ 14 ] 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): 20170626.
- [ 15 ] ESFEHANI M H, YAZDANKHAH-KENARI A, OMRANIPOUR R, et al. Validation of contrast enhanced ultrasound technique to wire localization of sentinel lymph node in patients with early breast cancer [ J ] . Indian J Surg Oncol, 2015, 6(4): 370-373.
- [ 16 ] NIELSEN MOODY A, BULL J, CULPAN A M, 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.
- [ 17 ] PAEFGEN V, DOLESCHER D, KIESSLING F. Evolution of contrast agents for ultrasound imaging and ultrasound-mediated drug delivery [ J ] . Front Pharmacol, 2015, 6: 197.
- [ 18 ] LYSHCHIK A, KONO Y, DIETRICH C F, et al. Contrast-enhanced ultrasound of the liver: technical and lexicon recommendations from the ACR CEUS LI-RADS working group [ J ] . Abdom Radiol (NY), 2018, 43(4): 861-879.
- [ 19 ] LI P, HOPPMANN S, DU P, et al. Pharmacokinetics of perfluorobutane after intra-venous bolus injection of sonazoid in healthy Chinese volunteers [ J ] . Ultrasound Med Biol, 2017, 43(5): 1031-1039.
- [ 20 ] YANAGISAWA K, MORIYASU F, MIYAHARA T, et al. Phagocytosis of ultrasound contrast agent microbubbles by Kupffer cells [ J ] . Ultrasound Med Biol, 2007, 33(2): 318-325.
- [ 21 ] GANOTT M A, ZULEY M L, ABRAMS G S, et al. Ultrasound guided core biopsy versus fine needle aspiration for evaluation of axillary lymphadenopathy in patients with breast cancer [ J ] . 2014, 2014: 703160.
- [ 22 ] GUMMADI S, EISENBREY J R, LYSHCHIK A. Contrast-enhanced ultrasonography in interventional oncology [ J ] . 2018, 43(11): 3166-3175.
- [ 23 ] GALIÈ M, D'ONOFRIO M, MONTANI M, et al. Tumor vessel compression hinders perfusion of ultrasonographic contrast agents [ J ] . Neoplasia, 2005, 7(5): 528-536.
- [ 24 ] SEVER A R, MILLS P, JONES S E, et al. Sentinel node identification using microbubbles and contrast-enhanced

- ultrasonography [ J ] . Clin Radiol, 2012, 67(7): 687-694.
- [ 25 ] 王 燕, 娜迪热·铁列吾汗, 牟 燕, 等. 经皮下注射超声造影剂诊断乳腺癌前哨淋巴结的Meta分析 [ J ] . 中国循证医学杂志, 2015, 15(5): 537-541.
- [ 26 ] DELLAPORTAS D, KOUREAS A, CONTIS J, et al. Contrast-enhanced color doppler ultrasonography for preoperative evaluation of sentinel lymph node in breast cancer patients [ J ] . Breast Care (Basel), 2015, 10(5): 331-335.
- [ 27 ] XIE F, ZHANG D, CHENG L, et al. Intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is a feasible approach for sentinel lymph node identification in early-stage breast cancer [ J ] . World J Surg Oncol, 2015, 13: 319.
- [ 28 ] 许立龙, 赵博文, 李世岩, 等. 实时超声造影检测乳腺癌前哨淋巴结的实验研究 [ J ] . 全科医学临床与教育, 2013, 11(4): 381-384.
- [ 29 ] ZHAO W J, LUO H, ZHOU Y M, et al. Preoperative ultrasound-guided carbon nanoparticles localization for metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma during reoperation: a retrospective cohort study [ J ] . Medicine (Baltimore), 2017, 96(10): e6285.
- [ 30 ] BRITTON P D, GOUD A, GODWARD S, et al. Use of ultrasound-guided axillary node core biopsy in staging of early breast cancer [ J ] . Eur Radiol, 2009, 19(3): 561-569.
- [ 31 ] VALERO M G, GOLSHAN M. Management of the axilla in early breast cancer [ J ] . Cancer Treat Res, 2018, 173: 39-52.
- [ 32 ] RAUTIAINEN S, SUDAH M, JOUKAINEN S, et al. Contrast-enhanced ultrasound-guided axillary lymph node core biopsy: diagnostic accuracy in preoperative staging of invasive breast cancer [ J ] . Eur J Radiol, 2015, 84(11): 2130-2136.
- [ 33 ] 吴晓琴, 刘晓岭, 于志强, 等. 术前超声造影联合FNAC定位与定性检查在乳腺癌前哨淋巴结活检中的意义 [ J ] . 中国老年学杂志, 2018, 38(12): 2873-2876.
- ( 收稿日期: 2019-11-08 修回日期: 2019-12-30 )