

· 综述 ·

经皮超声造影在前哨淋巴结诊断中的应用研究进展

庞文静, 朱阳阳, 聂芳

兰州大学第二医院超声医学中心, 甘肃 兰州 730030

[摘要] 前哨淋巴结 (sentinel lymph node, SLN) 状态在乳腺癌、黑色素瘤等以淋巴转移途径为主的肿瘤治疗及预后中具有重要价值。经皮超声造影 (percutaneous contrast-enhanced ultrasound, PCEUS) 以其简便、经济、无创的优点逐渐应用于SLN的定位和定性检查中, 有望成为精准施行SLN活检 (SLN biopsy, SLNB) 的辅助手段。本文主要综述了PCEUS在以淋巴结转移为主要途径的肿瘤中诊断SLN的应用研究进展。

[关键词] 乳腺癌; 前哨淋巴结; 超声造影; 黑色素瘤

中图分类号: R737.9; R445.1 文献标志码: A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2023.02.013

Research progress of percutaneous contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of sentinel lymph node

PANG Wenjing, ZHU Yangyang, NIE Fang (Department of Medical Center of Ultrasound, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China)

Correspondence to: NIE fang E-mail: ery_nief@lzu.edu.cn

[Abstract] The status of sentinel lymph node (SLN) has important value in the treatment and prognosis of tumors based on lymphatic metastasis such as breast cancer and melanoma. Percutaneous contrast-enhanced ultrasound (PCEUS) is gradually applied to the localization and qualitative examination of SLN with its advantages of simplicity, economy and non-invasive, and is expected to become an auxiliary means for accurate SLN biopsy (SLNB). This article mainly reviewed the research progress of PCEUS in the diagnosis of SLN in tumors with lymph node metastasis as the main approach.

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

淋巴转移是乳腺癌、黑色素瘤、口腔癌等恶性肿瘤最常见的转移路径, 评估区域淋巴结状态对于指导此类肿瘤患者治疗决策及患者预后判断至关重要。前哨淋巴结 (sentinel lymph node, SLN) 最早在乳腺外科领域由Giuliano等^[1]提出, SLN定义为原发肿瘤淋巴引流所到达的第一站淋巴结。除外少数发生跳跃性转移的情况^[2], SLN的解剖学位置决定了其在判断区域淋巴结状态中的重要地位。目前临床中SLN活检 (SLN biopsy, SLNB) 是评估SLN转移与否的有效手段^[3-4]。放射性核素法联合染料法为SLNB的推荐方法, 但放射性核素的辐射性、蓝染法的侵入性和高假阴性率仍然是存在的问题。

超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 作为一种新兴超声检查技术, 通过静脉注射的方式已广泛应用于腹部及浅表器官良恶性肿瘤的鉴别诊断。Goldberg等^[5]开创性地通过瘤周注射示卓安 (Sonozoid) 在猪的黑色素瘤模型中首次成功定位并识别出了约90%的SLN, 为经皮CEUS (percutaneous CEUS, PCEUS) 诊断SLN并引导SLNB提供了科学依据。目前已有学者^[6]对PCEUS在乳腺癌SLN诊断中的研究进展作初步总结。本文主要综述PCEUS在以淋巴结转移为主要途径的肿瘤中诊断SLN的应用研究进展。

1 PCEUS在乳腺癌SLN诊断中的研究进展

临床中乳腺癌淋巴结分期重点关注腋窝区

基金项目: 兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划项目 (CY2021-ZD-02)

通信作者: 聂芳 E-mail: ery_nief@lzu.edu.cn

域。2006年Omoto等^[7]首次通过皮下注射25%白蛋白溶液在23例乳腺癌患者中成功定位SLN。近年来以声诺维(SonoVue)和SonoZoid为代表的第三代造影剂广泛地应用于乳腺癌SLN检查。

1.1 PCEUS定位SLN原理及方法

定位原理: 乳晕周围由无平滑肌的内皮细胞构成内微淋巴丛, 间质注射的造影剂从淋巴管的内皮间隙进入, 淋巴管内的静水压会促进造影剂沿着淋巴管向腋窝方向的淋巴结流动。通过追踪增强的淋巴管定位第一个(组)显影的淋巴结即为SLN。

注射方法: 常规扫查乳腺及腋窝, 经乳晕周围4点(3、6、9、12点方向)或外上象限单点皮下或者皮下注射造影剂, 每点剂量0.1~0.6 mL^[8-11]。注射后围绕乳晕扫查, 追踪淋巴管直至第一个(组)显影的淋巴结。若因淋巴结位置较深, 技术不熟练等情况无法成功定位时, 可以轻按注射部位加速造影剂的流动或再次注射, 一般不超过3次^[11]。

PCEUS检出的SLN与二维超声所探查到的距离原发灶最近、最浅表的淋巴结的一致性为69.4%^[9], 这为二维超声判别SLN提供了依据。一项多中心研究^[8]指出, 患者的体重指数和年龄会影响SLN的检出, 因此操作中应考虑患者是否存在肥胖或高龄因素。一位超声科医师在操作完成25例乳腺癌患者SLN定位后, 基本可熟练掌握该技术^[8]。

1.2 PCEUS定位SLN的临床价值

一项meta分析表明, CEUS对于SLN的检出率可达70%~100%^[12]。以传统的蓝染法为金标准, CEUS与其检出SLN的一致性在90%以上^[8, 13]。位置较深的淋巴结通常走行迂曲, 术中注射蓝色染料不易跟踪, CEUS可以发挥可视化的最大优点^[9]。SonoZoid相比于SonoVue在SLN的停留时间更长, 可达2 h^[14]。有望实现术中前哨淋巴管(sentinel lymphatic channel, SLC)和SLN的实时可视化, 选择合适的手术切口, 提高SLN的检出率。PCEUS联合导丝^[15]、钛夹^[16]、I¹²⁵^[9]等定位技术依然具有很大潜力, 值得推广和研究。

研究者在追踪定位SLN的过程中也发现了SLC的分布规律和引流途径。约80.7%淋巴管始于外上象限, 外下、内上、内下象限分布的淋巴管分别约占9.6%、9.1%、0.5%^[8, 10]。这说明乳晕区域4点注射法相较于外上象限单点注射更科学。对于SLN的淋巴引流模式, 研究者们也得出了比较一致的结论, Hu等^[17]首次将三维CEUS应用到SLN的检查中, 不仅提高了SLN的检出率, 还发现了6种淋巴引流通道, 即单引流淋巴管/单SLN、单引流淋巴管/多SLN、多引流淋巴管/多SLN、多引流淋巴管/单SLN、单引流淋巴管/无SLN、无引流淋巴管/SLN。Zhu等^[18]也得出了类似的结论。这些研究成果提高了临床医师对于乳腺腋窝淋巴引流路径认识的准确度, 有助于实现术中的精细操作。

1.3 PCEUS定性SLN的临床价值

PCEUS诊断SLN状态主要通过观察SLN的增强模式, 普遍将SLN增强模式分为3型: I型为良性淋巴结, 表现为均匀性增强; II、III型为转移性淋巴结, II型表现为不均匀性增强, 可见局灶性或弥漫性充盈缺损。III型表现为不均匀性低增强或无增强。Zhao等^[19]的研究发现, CEUS增强模式诊断SLN转移状态的灵敏度高达100%, 特异度较低为52%。但之后Li等^[20]的研究报道, 诊断特异度为91.91%。Liu等^[10]提出了CEUS的4种增强模式, 除不均匀性增强和无增强之外, 环状增强也被认为是转移性淋巴结的一种增强方式, 其判定SLN转移的灵敏度和特异度分别为98.04%和49.23%, 分析特异度较低的原因为当出现淋巴滤泡增生、边缘窦扩张及被脂肪包被等病理学改变时都可能会出现淋巴结增强不均匀, 从而误诊为转移性淋巴结。Zhuang等^[21]也提出了4种增强模式, 不同的是, 作者将新提出的增强模式(皮质均匀性强化, 髓质无强化)归为良性增强模式, 诊断特异度提高到了95%。Niu等^[22]进一步将不均匀增强细化为局灶性充盈缺损和具有特殊征象的不均匀性增强包括筛状增强、半月形增强、环状增强, 研究得到均匀性增强和半月形增强中91.7%为良性淋巴结且全部为低负荷转移, 同时CEUS正确重

新分类了48%的转移性SLN。由此看来,应谨慎对待不均匀性增强方式,希望未来有更多大样本的前瞻性研究探索不均匀性增强模式的精准分类。

淋巴结包含淋巴循环和血液循环两个系统,PCEUS是从淋巴循环的角度解释SLN的状态,而肿瘤细胞侵袭淋巴结时,血管系统也会发生变化。Zhuang等^[21]首次报道在同一淋巴结中联合经皮和经静脉CEUS诊断SLN的状态,发现两者联合后并不会提高SLN的诊断性能。但吴意赉等^[23]却认为两者联合后诊断SLN转移的准确度高于常规超声。

1.4 CEUS引导SLN穿刺活检

PCEUS引导穿刺活检有可能在超过54%的正常腋窝B型超声患者中发现淋巴结转移^[24],对腋窝淋巴结状态作出更精细的诊断,为临床医师提供更科学的腋窝管理决策。大型多中心研究^[8]报道,当CEUS联合细针穿刺活检时,诊断淋巴结状态的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值和假阴性率分别为78.38%、100.00%、93.39%、100.00%、91.30%和21.62%。假阴性率偏高的原因仍需进一步研究。Shi等^[25]尝试在CEUS模式下实时引导SLN穿刺活检,发现不仅可以识别一些位置较深且与周围组织难以鉴别的SLN,而且可以引导穿刺针避开淋巴结内无实性区域,提高穿刺活检的成功率。

2 PCEUS在皮肤黑色素瘤SLN诊断中的研究进展

PCEUS定位黑色素瘤SLN在动物模型中已经得到了广泛的研究^[5, 26]。2009年Rue Nielsen等^[27]首次在10例黑色素瘤患者的原发灶两侧注射1 mL SonoVue定位SLN,却仅在1例患者中观察到了SLN,故得出暂不支持在黑色素瘤患者中采用PCEUS定位SLN的结论。之后有研究^[28]探索了通过静脉注射造影剂观察血流灌注情况来诊断淋巴结的病理学状态。其相较于常规超声提高了诊断性能,而且引导淋巴结活检,可提高标本检出的阳性率。2022年Guo等^[29]再次尝试在淋巴回流相对固定的下肢黑色素瘤患者中验证

PCEUS的可行性,通过在肿瘤或者手术切口周围5 mm的4个对称点皮下注射0.5 mL造影剂,发现SLN检出率为90.6% (48/53),并总结了黑色素瘤主要的淋巴引流方式[单淋巴管/单SLN(最常见),单淋巴管/多SLN,多淋巴管/单SLN,多淋巴管/多SLN]。黑色素瘤患者SLN增强模式也分4种,即均匀性增强、环状增强、不均匀增强、无增强,当前两种类型判定为良性淋巴结,后两种类型认为是转移性时,CEUS诊断SLN的灵敏度和特异度为90.9%、75.0%。不同于乳腺癌SLN中的定性研究,作者认为环状增强应当判定为良性淋巴结,理由在于正常的淋巴引流是先进入皮质层,CEUS表现为从外周向中心的增强方式。而黑色素瘤患者原发灶到SLN的距离较长,导致淋巴结的中心区域造影剂剂量相对不足。研究中黑色素瘤患者发生部位的选择、注射方法的改进和低机械指数的造影模式可能是PCEUS成功定位SLN的原因。总之,未来还需要更多研究来支持PCEUS诊断黑色素瘤SLN的可行性。

3 PCEUS在其他肿瘤SLN诊断中的研究进展

PCEUS在口腔癌患者中诊断SLN也取得了一定的进展,主要方法是在口腔肿瘤周围黏膜内注射造影剂。由于放射性标记胶体会长时间停留在注射部位,从而导致在淋巴引流相对密集的区域产生穿透效应,造成SLN的低识别率,PCEUS可以弥补这一缺点。两项已发表的临床研究^[30-31]证明了该技术的可行性,SLN的检出率分别为80%和92%,但这两项研究均未得出与组织病理学检查结果之间的相关性。Huang等^[32]的研究认为,PCEUS联合SLN活检可能是检测口腔癌颈部淋巴结跳跃性转移的可靠方法。另外对于外阴癌患者PCEUS识别外阴癌腹股沟SLN总体灵敏度可达81.2%,是外阴癌腹股沟SLN检测的可行方法^[33]。但由于样本量较小,还需进一步研究以验证该方法的临床价值。Kawai等^[34]的研究证明了PCEUS在猪模型中对胃的淋巴通道和SLN成像的有效性,但目前尚未见在人体中的报道。

4 小结

综上所述,PCEUS在乳腺癌、黑色素瘤、

口腔癌等恶性肿瘤的SLN定位、诊断及引导穿刺活检中体现出了巨大的潜力, 是一种很有前景的SLNB辅助技术。但由于其缺乏统一的操作规范以及存在较高的假阴性率, 目前临床应用还具有一定的局限性。未来还需大量多中心研究统一操作的规范性, 提高PCEUS诊断SLN转移及其负荷的准确度, 进一步探索其联合SLN穿刺活检是否可以成为临床诊断淋巴结转移的金标准, 从而实现乳腺癌、黑色素瘤等以淋巴结转移为主的恶性肿瘤治疗模式的新突破。

【参 考 文 献】

- [1] GIULIANO A E, DALE P S, TURNER R R, et al. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy [J] . *Ann Surg*, 1995, 222(3): 394-401.
- [2] MARRAZZO A, PALUMBO V D, MARRAZZO E, et al. Localization of sentinel lymph node in breast cancer. A prospective study [J] . *Int J Surg*, 2014, 12(Suppl 1): S162-S164.
- [3] WONG S L, FARIES M B, KENNEDY E B, et al. Sentinel lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology clinical practice guideline update [J] . *J Clin Oncol*, 2018, 36(4): 399-413.
- [4] GRADISHAR W J, MORAN M S, ABRAHAM J, et al. NCCN guidelines® insights: breast cancer, version 4. 2021 [J] . *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(5): 484-493.
- [5] GOLDBERG B B, MERTON D A, LIU J B, et al. Sentinel lymph nodes in a swine model with melanoma: contrast-enhanced lymphatic US [J] . *Radiology*, 2004, 230(3): 727-734.
- [6] 庄玲玲, 金利芳, 杜联芳. 乳腺癌前哨淋巴结的超声造影研究进展 [J] . *肿瘤影像学*, 2020, 29(2): 187-191.
- [7] OMOTO K, HOZUMI Y, OMOTO Y, et al. Sentinel node detection in breast cancer using contrast-enhanced sonography with 25% albumin: initial clinical experience [J] . *J Clin Ultrasound*, 2006, 34(7): 317-326.
- [8] LI J, LI H, GUAN L, et al. The value of preoperative sentinel lymph node contrast-enhanced ultrasound for breast cancer: a large, multicenter trial [J] . *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 455.
- [9] LIU Y B, XIA M, LI Y J, et al. Contrast-enhanced ultrasound in locating axillary sentinel lymph nodes in patients with breast cancer: a prospective study [J] . *Ultrasound Med Biol*, 2021, 47(6): 1475-1483.
- [10] LIU J, LIU X L, HE J, et al. Percutaneous contrast-enhanced ultrasound for localization and diagnosis of sentinel lymph node in early breast cancer [J] . *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13545.
- [11] 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.
- [12] CUI Q X, DAI L, LI J L, et al. Accuracy of CEUS-guided sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a study review and meta-analysis [J] . *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1): 112.
- [13] WANG X J, TANG L N, HUANG W Q, et al. The combination of contrast-enhanced ultrasonography with blue dye for sentinel lymph node detection in clinically negative node breast cancer [J] . *Arch Gynecol Obstet*, 2021, 304(6): 1551-1559.
- [14] CUI X W, IGNEE A, NIELSEN M B, et al. Contrast enhanced ultrasound of sentinel lymph nodes [J] . *J Ultrason*, 2013, 13(52): 73-81.
- [15] SAIDHA N K, AGGARWAL R, SEN A. Identification of sentinel lymph nodes using contrast-enhanced ultrasound in breast cancer [J] . *Indian J Surg Oncol*, 2018, 9(3): 355-361.
- [16] WANG Y, ZHOU W B, LI C Y, 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.
- [17] HU Z Y, CHENG X Q, LI J, et al. Preliminary study of real-time three-dimensional contrast-enhanced ultrasound of sentinel lymph nodes in breast cancer [J] . *Eur Radiol*, 2020, 30(3): 1426-1435.
- [18] ZHU Y Y, FAN X, YANG D, et al. Contrast-enhanced ultrasound for precise sentinel lymph node biopsy in women with early breast cancer: a preliminary study [J] . *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(11): 2104.
- [19] 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 [J] . *Eur Radiol*, 2018, 28(4): 1654-1661.
- [20] LI J, LU M, CHENG X Q, 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*, 2019, 45(8): 1865-1873.
- [21] ZHUANG L L, MING X, LIU J, et al. Comparison of lymphatic contrast-enhanced ultrasound and intravenous contrast-enhanced ultrasound in the preoperative diagnosis of axillary sentinel lymph node metastasis in patients with breast cancer [J] . *Br J Radiol*, 2022, 95(1130): 20210897.
- [22] NIU Z H, GAO Y J, XIAO M S, et al. Contrast-enhanced lymphatic US can improve the preoperative diagnostic performance for sentinel lymph nodes in early breast cancer [J] . *Eur Radiol*, 2023, 33(3): 1593-1602.
- [23] 吴意赟, 蔡 婷, 许华宁, 等. 联合经皮和经静脉超声造影对乳腺癌前哨淋巴结的诊断价值 [J] . *中华医学超声杂志 (电子版)*, 2020, 17(12): 1168-1172.
- [24] 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.

- [25] SHI X Q, ZHANG H M, LIU X, et al. Feasibility and efficiency of contrast enhanced ultrasound real time guided fine needle aspiration for sentinel lymph node of breast cancer [J] . Clin Hemorheol Microcirc, 2022, 80(3): 267-279.
- [26] CLÉMENT O, LUCIANI A. Imaging the lymphatic system: possibilities and clinical applications [J] . Eur Radiol, 2004, 14(8): 1498-1507.
- [27] RUE NIELSEN K, KLYVER H, HOUGAARD CHAKERA A, et al. Sentinel node detection in melanomas using contrast-enhanced ultrasound [J] . Acta Radiol, 2009, 50(4): 412-417.
- [28] RUBALTELLI L, BELTRAME V, SCAGLIORI E, et al. Potential use of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the detection of metastatic superficial lymph nodes in melanoma patients [J] . Ultraschall Med, 2014, 35(1): 67-71.
- [29] GUO R Q, XIANG X, WANG L Y, et al. Percutaneous contrast-enhanced ultrasound for localization and qualitative diagnosis of sentinel lymph nodes in cutaneous malignant melanoma of lower extremities: a preliminary study [J] . Quant Imaging Med Surg, 2022, 12(1): 366-375.
- [30] GVETADZE S R, XIONG P, LV M M, et al. Contrast-enhanced ultrasound mapping of sentinel lymph nodes in oral tongue cancer—a pilot study [J] . Dentomaxillofac Radiol, 2017, 46(3): 20160345.
- [31] WAKISAKA N, ENDO K, KITAZAWA T, et al. Detection of sentinel lymph node using contrast-enhanced agent, Sonazoid™, and evaluation of its metastasis with superb microvascular imaging in oral and oropharyngeal cancers: a preliminary clinical study [J] . Acta Otolaryngol, 2019, 139(1): 94-99.
- [32] HUANG J, WU S S, ZHENG S, et al. Trans-lymphatic contrast-enhanced ultrasound with sentinel lymph node biopsy for detecting cervical skip metastasis to lymph nodes in early-stage oral tongue squamous cell carcinoma [J] . Dentomaxillofac Radiol, 2022, 51(2): 20210107.
- [33] LAHTINEN O, ELORANTA M, ANTTILA M, et al. Preoperative sentinel lymph node localization in vulvar cancer: preliminary experience with inguinal intradermal contrast-enhanced ultrasound [J] . Eur Radiol, 2018, 28(5): 2089-2095.
- [34] KAWAI Y, AJIMA K, NAGAI T, et al. Real-time imaging of the lymphatic channels and sentinel lymph nodes of the stomach using contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid in a porcine model [J] . Cancer Sci, 2011, 102(11): 2073-2081.

(收稿日期: 2022-12-07 修回日期: 2023-02-26)

《中国癌症杂志》2023年征订启事

《中国癌症杂志》1991年创刊,是由中华人民共和国教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤类学术期刊。名誉主编为汤钊猷、曹世龙教授,主编为沈镇宙教授。其宗旨是“服务读者,成就作者”。

《中国癌症杂志》为中文核心期刊(《中文核心期刊要目总览(2020年版)》收录)、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊、“中国精品科技期刊顶尖学术论文(F5000)”项目来源期刊,并被国内其他多家大型数据库收录。国际上,《中国癌症杂志》目前被荷兰Scopus数据库、DOAJ数据库、波兰《哥白尼索引》、美国《化学文摘》(CA)、日本科学技术振兴机构数据库(JST)以及WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录。

《中国癌症杂志》主要报道国内外肿瘤学领域前沿的研究内容,包括肿瘤的临床医学、基础医学、流行病学等。开设栏目包括专家述评与专题论著、论著、综述、论著选登、个案报道、指南与共识等。

《中国癌症杂志》为月刊,A4开本,80页,铜版纸(随文彩图),每月30日出版,单价30元,全年360元。国际标准连续出版物号(ISSN)1007-3639,国内统一连续出版物号(CN)31-1727/R,邮发代号4-575,读者可在当地邮政局订阅。

联系地址:上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院10号楼415室

邮 编:200032

电 话:(021)64188274;(021)64175590转83574

网 址:www.china-oncology.com

电子邮箱:zgazzz@china-oncology.com

《中国癌症杂志》编辑部