

经皮超声造影在乳腺癌前哨淋巴结诊断中的研究进展

侯佳慧, 程文

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)是原发肿瘤淋巴引流的第一站淋巴结, 乳腺癌SLN转移与否直接影响着患者的治疗方案及预后。在乳腺癌患者中, 转移性SLN的识别是一个重要的预后因素。因此, SLN定位与定性尤为重要。常用定位SLN的方法有核素法及染料法等, 这些方法均只能定位而不能定性, 而超声造影既能定位SLN, 又可以判定SLN是否转移。全文就乳腺癌前哨淋巴结超声造影的相关研究进展进行综述。

关键词:乳腺癌; 前哨淋巴结; 超声造影; 造影剂

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)05-0462-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.05.B018

Advances Identification on Sentinel Lymph Node in Breast Cancer by Percutaneous Contrast-Enhanced Ultrasound

HOU Jia-hui, CHENG Wen

(Cancer Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstracts: Sentinel lymph node (SLN) is the first stage of lymphatic drainage in primary tumor. The metastasis of SLN in breast cancer directly affects the treatment and prognosis of patients. In breast cancer patients, the identification of metastatic SLN is an important prognostic factor, which provides valuable information for the decision of adjuvant therapy. Therefore, the positioning and characterization of SLN is particularly important. The commonly used methods for locating SLN are nuclide method and dye method. These methods can only be localized and cannot be qualitatively determined, but contrast-enhanced ultrasonography can locate SLN, and determine whether or not SLN is metastasized. This article reviews the research progress on identification of sentinel lymph node by percutaneous contrast-enhanced ultrasonography in breast cancer.

Subject words: breast cancer; sentinel lymph node; contrast-enhanced ultrasound; contrast agent

近年来, 乳腺癌发病率和死亡率逐年上升^[1]。前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)是原发肿瘤淋巴引流的第一站淋巴结, 乳腺癌SLN转移与否直接影响着患者的治疗方案及预后。在乳腺癌患者中, 转移性SLN的识别是一个重要的预后因素, 它辅助治疗的决策提供了有价值的信息^[2]。超声造影是一种通过注入造影剂提高超声诊断敏感度及特异性的技术, 经皮注射可直观反映淋巴结的引流通道及显像的淋巴结, 在定性诊断上发挥重要作用。

基金项目: 哈尔滨市科学技术局优秀学科带头人课题(2016RAXYJ057)

通信作者: 程文, 科主任, 主任医师, 博士; 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院超声科, 黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路150号(150081); E-mail: chengwen69@yahoo.com

收稿日期: 2018-11-19; **修回日期:** 2018-12-29

1 超声造影剂及其原理

超声造影剂是一种微泡造影剂, 经皮注射时, 其经过淋巴内皮细胞间隙进入毛细淋巴管, 然后回流至淋巴结, 达到增强淋巴管和SLN的目的。超声造影成像是利用超声造影剂的声学特征: ①超声造影剂中微气泡的散射截面大; ②超声造影剂的非线性效应; ③微泡在声波作用下的破裂倾向。超声造影可以实时动态显示从注射部位呈线性增强延伸至淋巴结的淋巴管^[3]。同时, 根据淋巴结中造影剂的强化模式判断淋巴结是否转移。

目前被广泛应用的超声造影剂为声诺维(SonoVue), 这种包含惰性气体的微泡造影剂不与身

体中的任何其他分子相互作用,在微泡被破坏后,气体会通过肺排出,相比第一代超声造影剂更加稳定^[4],具有无辐射、无肝肾毒性,安全性高,操作简便等优点^[5]。

2 超声造影剂注射方式

目前超声造影剂的注射方式主要有经乳晕周围皮下注射,经肿块周围皮下注射及经静脉注射。杨少玲等^[6]对 98 例乳腺癌患者进行临床研究,对全部患者经乳晕周围皮下、肿瘤内部以及肘静脉分别注射 SonoVue,超声结果与病理结果对照,发现经乳晕周围皮下注射造影剂对 SLN 的检出率为 90.10%,准确率为 90.11%,敏感度为 96.00%,均高于其他方式注射。孙艳娟等也认为经乳晕周围皮下注射造影剂对于 SLN 的检出率及准确性更高。

经多项研究证实,乳腺腺体内每条淋巴管的淋巴引流均是向心性流至乳晕下,再从乳晕处再发出淋巴管将淋巴液引流至腋窝。乳腺皮肤浅表淋巴管较多且密度大,经乳晕周围皮下注射 SonoVue 后,增大了局部压力,故淋巴管及淋巴结显像更容易^[7]。同时,乳腺皮下微淋巴丛结构较疏松,造影剂可以迅速渗透,故淋巴管及淋巴结得以显像^[8]。

3 前哨淋巴结转移判定

2004 年首次报道了超声造影和微泡在猪黑色素瘤模型中鉴别 SLN 的潜在应用,Goldberg 等^[9]在猪模型中,将未强化或不均匀强化的淋巴结视为转移淋巴结。在此基础上,对超声造影和微泡在人体内的 SLN 识别进行了研究。一项英国 54 例患者的研究发现,通过超声造影和真皮内微球对 SLN 的识别率为 89%^[10]。在另一项英国 80 例患者研究中同样符合这个结果^[11]。王莹等^[12]在超声造影对乳腺癌前哨淋巴结的引流通道进行了研究,发现有浅层通道、穿支通道及深层通道等。

在最近的一项临床研究中,Fei X 等通过观察 SLN 内部的增强模式对其进行分类:I 型 SLN 呈明显均匀增强;II 型 SLN 呈明显增强,但增强不均匀,有低灌注或非灌注区;III 型 SLN 呈弱增强或不强

化。I 型 SLN 强化模式最常见于非恶性淋巴结,而 II 型 SLN 强化模式在恶性淋巴结中更常见。如果按照增强模式分类,I 型代表阴性淋巴结,II 型和 III 型均代表恶性淋巴结,则超声造影诊断转移性 SLN 的敏感度为 81.8%,特异性为 86.2%,准确率为 84.7%,阳性预测值为 75%,阴性预测值为 90.3%^[13]。Rubaltelli 等最先提出充盈缺损,他们将 SLN 早期充盈缺损、快进快退视为有淋巴结转移。Dellaportas 等也发现良性 SLN 超声造影表现为均匀性增强,且慢进慢退,而转移性 SLN 超声造影表现为不均匀增强,且快进快退^[14]。综上,多数学者均认为超声造影呈均匀强化的 SLN 可视为非转移,呈不均匀强化或无强化的 SLN 可视为转移性。

4 超声造影结合前哨淋巴结活检

乳腺癌 SLN 是乳腺癌转移引流的第一站淋巴结,对 SLN 是否转移的判定尤为重要。文献报道,约 60% 无腋窝淋巴结转移的早期乳腺癌患者也接受了腋窝淋巴结清扫术,部分患者因术后并发症而生活质量受到严重影响^[15]。因此,术前进行前哨淋巴结活检可有效避免不必要的腋窝淋巴结清扫。在英国和欧洲,所有新诊断的乳腺癌患者都将接受腋窝淋巴结超声检查,腋窝淋巴结诊断不明确、可疑者或有异常的均需要被活检。活检可以通过常规的细针抽吸(FNAC)进行,如果活检病理结果为良性者将接受手术前哨淋巴结活检(SLNB),如果是恶性的,则进行腋窝淋巴结清扫(ALND)。最近的两项 Meta 分析表明,常规的术前腋窝淋巴结超声结合 FNAC 准确地识别了 50%~55% 乳腺癌患者淋巴结转移^[16,17]。2017 年赵婧等对 63 例乳腺癌患者进行了超声造影联合 FNAC,结果显示此方法评估 SLN 转移的敏感度为 71.4%,特异性为 100%,准确率为 91.8%,该方法诊断价值高,有望应用于临床。近年来,为了更准确地评估 SLN 是否转移,Cox K 等在进行 SLN 超声造影后行 FNA 检查,根据病理结果决定是否进行腋窝淋巴结清扫^[18]。2017 年另一项研究也证实超声造影结合 FNA 相比于常规超声,在超声造影引导下 FNA 对乳腺癌的可疑腋窝淋巴结诊断价值更高,其敏感度及准确率均在 80% 以上^[19]。

5 超声造影特征与临床病理特征间关系

王琰娟等对比了不同分子分型的乳腺癌超声造影表现,并提出 Her-2 是乳腺癌腋窝淋巴结转移的一个危险因素。Her-2 在正常乳腺细胞中呈低表达或不表达,而在乳腺癌中会过度表达。Her-2 能增强细胞的运动能力,促进肿瘤细胞的浸润和转移,在细胞分裂增殖与分化中起着重要作用。Her-2 过表达提高了乳腺癌细胞的转移潜能^[20,21]。

有研究证实以淋巴结皮质厚度作为参数评估淋巴结恶性程度,但二维与超声造影相比仍处于劣势,二维超声敏感度较低可能与微转移、仪器等有关^[22]。淋巴结内引流的正常方向是从皮质到髓质,经皮超声造影检查的淋巴结是从周围区向中央区的方向增强。对于有肿瘤移位而正常组织被破坏的淋巴结,超声造影显示为转移性 SLN。转移性 SLN 由于局部受肿瘤细胞浸润,超声造影剂不能顺利进入淋巴结,出现充盈缺损,呈不均匀性增强。同时,部分淋巴结的主淋巴管被癌细胞堵塞时,造影剂进入淋巴结的量明显减少,整个淋巴结呈低增强或不增强。另外,还有一部分淋巴结的边缘窦被癌细胞阻塞,造影剂无法进入,可能会完全不显影呈无增强。

综上所述,超声造影是一项安全经济且无创的技术,可实时动态观察淋巴引流通道和显像的淋巴结,可识别 SLN,同时,根据 SLN 超声造影强化模式可判断 SLN 是否有转移。从现阶段的研究中可以发现,超声造影对 SLN 定位及定性的准确性在不断提高。并且,超声造影结合 FNA 技术也对乳腺癌 SLN 转移的诊断有很大帮助,尽管存在一些假阴性,但我们相信随着今后研究的深入和更多的多中心研究,可进一步提高超声造影诊断乳腺癌 SLN 的效能,代替术中 SLN 活检缩短手术时间,该方法有望广泛应用于临床中。

参考文献:

- [1] Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, et al. The global burden of cancer 2013 global burden of disease cancer collaboration[J]. JAMA Oncol, 2015, 1(4): 505-527.
- [2] Su YL, Li SH, Chen YY, et al. Post-mastectomy radiotherapy benefits subgroups of breast cancer patients with T1-2 tumor and 1-3 axillary lymph node(s) metastasis[J]. Radiol Oncol, 2014, 48(3): 314-322.
- [3] Goldberg BB, Merton DA, Ji-Bin L, et al. Contrast-enhanced sonographic imaging of lymphatic channels and sentinel lymph nodes [J]. Ultrasound Med, 2005, 24 (7): 953-965.
- [4] Sharma N, Cox K. Axillary nodal staging with contrast-enhanced ultrasound[J]. Curr Breast Cancer Rep, 2017, 9(4): 259-263.
- [5] Wang ZG. Current situation and progress of basic research on ultrasonic contrast agent [J/CD]. Chinese Journal of Medical Ultrasound, 2011, 8(5): 924-928. [王志刚. 超声造影剂基础研究现状与进展 [J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2011, 8(5): 924-928.]
- [6] Yang SL, Tang KQ, Tao JJ, et al. Clinical application of ultrasound contrast agent in diagnosis of sentinel lymph node in breast cancer [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2016, 15(18): 1773-1776. [杨少玲, 唐克强, 陶均佳, 等. 不同部位注射超声造影剂诊断乳腺癌前哨淋巴结的临床应用 [J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(18): 1773-1776.]
- [7] Sever A, Broillet A, Schneider M, et al. Dynamic visualization of lymphatic channels and sentinel lymph nodes using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound in a swine model and patients with breast cancer[J]. Ultrasound Med, 2010, 29(12): 1699-1704.
- [8] Wei GL, Fan YQ, Chen FL, et al. Diagnostic value of percutaneous injection contrast-enhanced ultrasonography in sentinel lymph node imaging and metastasis of breast cancer[J]. Chinese Journal of Oncology surgery, 2013, 5 (5): 303-305. [韦光亮, 樊云清, 陈凤兰, 等. 经皮注射超声造影对乳腺癌前哨淋巴结的显像及转移的诊断价值[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2013, 5(5): 303-305.]
- [9] Goldberg BB, Merton DA, Ji-Bin L, et al. Sentinel lymph nodes in a swine model with melanoma: contrast-enhanced lymphatic US[J]. Radiology. 2004, 230(3): 727-734.
- [10] Sever AR, Philippa M, Jones SE, et al. Preoperative sentinel node identification with ultrasound using microbubbles in patients with breast cancer[J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 196(2): 251-256.
- [11] Cox K, Sever A, Jones S, et al. Validation of a technique using microbubbles and contrast enhanced ultrasound (CEUS) to biopsy sentinel lymph nodes (SLN) in pre-operative breast cancer patients with a normal grey-scale axillary ultrasound[J]. Eur J Surg Oncol, 2013, 39(7): 760-765.
- [12] Wang Y, Gong HY, Du LW, et al. Evaluation of sentinel lymphatic channel and sentinel lymph node diversity in breast cancer by contrast-enhanced ultrasonography [J].

- Jiangsu Medicine, 2016, 42(23): 2586-2589. [王莹, 巩海燕, 杜丽雯, 等. 超声造影技术在评估乳腺癌前哨淋巴通道及前哨淋巴结多样性中的应用[J]. 江苏医药, 2016, 42(23): 2586-2589.]
- [13] Fei X, Dongjie Z, Lin C, et al. Intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is a feasible approach for sentinel lymph identification in early-stage breast cancer[J]. World J Surg Oncol, 2015, 13: 319.
- [14] 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, 2015, 10(5): 331-335.
- [15] Parks RM, Cheng KL. Axillary reverse mapping in N0 patients requiring sentinel lymph node biopsy-a systematic review of the literature and necessity of a randomized study[J]. Breast, 2017, 33: 57-70.
- [16] Diepstraten SCE, Sever AR, Buckens CFM, et al. Value of preoperative ultrasound-guided axillary lymph node biopsy for preventing completion axillary lymph node dissection in breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(1): 51-59.
- [17] Houssami N, Ciatto S, Turner RM, et al. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla[J]. Ann Surg, 2011, 254(2): 243-251.
- [18] Cox K, Weeks J, Mills P, et al. Contrast-enhanced ultrasound biopsy of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer: implications for axillary metastases and conservation[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(1): 58-64.
- [19] Vijayaraghavan GR, Vedantham S, Kataoka M, et al. The relevance of ultrasound imaging of suspicious axillary lymph nodes and fine-needle aspiration biopsy in the Post-ACOSOG Z11 era in early breast cancer[J]. Acad Radiol, 2017, 24(3): 308-315.
- [20] Wang YJ, Mi CR, Wang W. Diagnostic value of subcutaneous ultrasound contrast agent for axillary lymph node metastasis of breast cancer with different molecular types [J]. Chinese Journal of Ultrasonic Medicine, 2013, 29(10): 890-893. [王琰娟, 米成嵘, 王文. 经皮下注射超声造影剂对不同分子分型乳腺癌腋窝淋巴结转移的诊断价值[J]. 中国超声医学杂志, 2013, 29(10): 890-893.]
- [21] Wang YJ, Mi CR, Wang W. Study on sentinel lymph node enhancement model of luminal A breast cancer with transcutaneous ultrasound contrast agent [J]. Chinese Journal of Ultrasonic Medicine, 2014, 30(6): 500-502. [王琰娟, 米成嵘, 王文. 经皮下注射超声造影剂研究 luminal A 型乳腺癌前哨淋巴结的增强模式[J]. 中国超声医学杂志, 2014, 30(6): 500-502.]
- [22] Gipponi M, Fregatti P, Garlaschi A, et al. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration cytology in the preoperative staging of axillary node metastasis in breast cancer patients[J]. Breast, 2016, 30: 146-150.

《肿瘤学杂志》编辑部关于启用稿件远程处理系统的通知

本刊已启用稿件远程处理系统,该系统包括作者在线投稿/查询、主编办公、专家审稿、编辑办公等功能,通过网上投稿、网上查稿、网上审稿,实现作者、编辑、审稿专家的一体化在线协作处理,从而构建一个协作化、网络化、角色化的编辑稿件业务处理平台。对于广大作者而言,该系统最大的优点是支持在线投稿,方便作者及时了解稿件处理进程,缩短稿件处理时滞。使用过程中具体注意事项如下:

(1)第1次使用本系统投稿的作者,必须先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名密码长期有效。

(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件信息不完整。如果遗忘密码,可以致电编辑部查询。

(3)作者投稿请点击“作者登录”,登录后按照提示操作即可。投稿成功后,系统自动发送回执邮件,作者投稿后请随时关注邮箱提示,也可随时点击“作者登录”,获知该稿件的审理情况、处理进展、审稿意见等。

(4)网上投稿成功1周内,请将以下文件邮寄至编辑部:①单位介绍信;②作者投稿无学术不端行为承诺书(本处理系统中下载后填写);③文章若属于基金项目资助,附上基金项目批文的复印件。编辑部收到上述文件后,稿件将进入审稿程序。

稿件远程处理系统启用后,我刊只接受网上投稿,不再接收电子邮件投稿和纸质稿。《肿瘤学杂志》网址: <http://www.chinaoncology.cn> 如有任何问题,请与编辑部联系! 联系电话:0571-88122280。