

·临床研究·

超声造影在乳腺癌原发灶切除后前哨淋巴结的价值

马清梅¹, 罗佳¹, 李家平¹, 黄彩欣¹, 韦来娜¹, 林颖², 邵楠², 郑艳玲¹

(1. 中山大学附属第一医院超声科, 广东 广州 510000; 2. 中山大学附属第一医院甲乳外科, 广东 广州 510000)

摘要:【目的】探讨早期乳腺癌原发灶切除术后经皮与经静脉超声造影(P-IV-CEUS)的联合使用在前哨淋巴结中的应用价值。【方法】回顾性分析42例外院早期乳腺癌原发灶切除术后患者的临床-影像资料,所有患者均在我院进行再次手术。术前行前哨淋巴结P-IV-CEUS检查,术中采用亚甲蓝示踪剂进行前哨淋巴结切除活检,分析超声造影和前哨淋巴结活检的检出率和假阴性率,以手术病理结果为金标准,探讨超声造影对前哨淋巴结的诊断效能。【结果】前哨淋巴结经皮超声造影(P-CEUS)的检出率和假阴性率分别为92.9%(39/42)和7.1%(3/42),亚甲蓝染色的检出率为100%(41/41),1例因穿刺证实为转移性进行新辅助治疗;P-IV-CEUS的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、准确率分别为66.7%(2/3)、100%(37/37)、100%(2/2)、97.3%(36/37)、97.4%(38/39)。【结论】早期乳腺癌原发灶切除术后P-IV-CEUS的联合使用可精准检出前哨淋巴结并准确判断其性质,为术前减少有创前哨淋巴结活检提供可靠依据。

关键词:前哨淋巴结;乳腺癌;超声造影

中图分类号:R445.1

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2023)04-0663-05

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).20230523.001

Value of Contrast-enhanced Ultrasound in Sentinel Lymph Node after Primary Breast Cancer Resection

MA Qing-mei¹, LUO Jia¹, LI Jia-ping¹, HUANG Cai-xin¹, WEI Lai-na¹,
LIN Ying², SHAO Nan², ZHENG Yan-ling¹

(1. Department of Ultrasound, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, China;

2. Department of Thyroid and Breast Surgery, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, China)

Correspondence to: ZHENG Yan-ling; E-mail: zhyanl@mail.sysu.edu.cn

Abstract:【Objective】To investigate the value of percutaneous and intravenous contrast-enhanced ultrasound (P-IV-CEUS) in sentinel lymph nodes (SLNs) after resection of early-stage primary breast cancer.【Methods】A retrospective analysis was done on the clinical and imaging data of 42 early breast cancer patients. Following primary tumor resection, all these patients underwent reoperation in our hospital. SLNs were examined by preoperative P-IV-CEUS and intraoperative sentinel lymph node biopsy (SLNB) was performed by using Methylene blue as a tracer. Then we analyzed the detection and false-negative rate in CEUS and SLNB respectively. By using the surgical pathological results as the gold standard, the diagnostic efficacy of CEUS for SLNs was explored.【Results】The detection rate and false negative rate of SLNs in percutaneous contrast-enhanced ultrasound (P-CEUS) were 92.9% (39/42) and 7.1% (3/42), respectively. The detection rate in methylene blue staining was 100% (41/41) and one patient underwent neoadjuvant therapy due to biopsy-confirmed metastasis. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of P-IV

收稿日期:2022-12-05

基金项目:国家自然科学基金(92059201)

作者简介:马清梅,研究方向:超声造影在乳腺癌新辅助治疗后疗效评估价值;超声造影在腋窝淋巴结的应用,E-mail: maqm5@mail2.sysu.edu.cn;郑艳玲,通信作者,主任医师,E-mail: zhyanl@mail.sysu.edu.cn

-CEUS were 66.7% (2/3), 100% (37/37), 100% (2/2), 97.3% (36/37) and 97.4% (38/39), respectively.【Conclusions】P-IV-CEUS after resection of early-stage primary breast cancer can accurately detect SLNs and characterize their status, which is a reliable clinical basis for reducing invasive SLNB.

Key words: sentinel lymph nodes(SLNs); breast cancer; contrast-enhanced ultrasound(CEUS)

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2023, 44(4): 663-667]

前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)又称Virchow淋巴结,是肿瘤淋巴引流区域中的第一站淋巴结。在一般情况下,当肿瘤发生淋巴结转移时,其第一站引流淋巴结最早出现转移^[1]。研究表明,乳腺癌SLN的状态可以反映腋窝淋巴结整体的状态^[2]。目前,前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)是乳腺癌临床腋窝淋巴结阴性的标准术式^[3-4]。中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021版)推荐SLN示踪的方法是联合使用蓝染料和核素示踪剂^[3],但两种方法都有其一定的局限性,蓝染料示踪剂操作简单,可于术中显示,但有染料外漏、污染术野的风险;核素示踪剂不能进行术中观察,并且对设备的要求极高,不易于推广和实施;超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)相比于其他示踪剂,有诸多优势,包括①术前使用标记笔标出淋巴管到SLN走行路径,并标记SLN的位置,这样一方面可提高术者的操作信心,提前规划切口路径、缩短手术时间;另一方面可提高SLN的检出率。②术前发现术中蓝染料较难发现的异位SLN,如腺体边缘前哨淋巴结和深部前哨淋巴结。随着CEUS技术的发展,SLN经皮与经静脉超声造影(percutaneous & intravenous contrast-enhanced ultrasound, P-IV-CEUS)的联合使用,不仅仅实现了示踪SLN的价值,而且在术前根据SLN在P-IV-CEUS的表现,进行良恶性诊断。近几年研究表明,P-CEUS对于原发性乳腺癌患者SLN的检出率为90%~97%,诊断敏感性81%~98%,特异性52%~93%,阳性预测值43%~88%,阴性预测值90%~100%^[5-9]。但是由于部分患者诊断乳腺癌的方式是切除活检或者是术前诊断为良性病变,术后病理发现是恶性病灶,为了进一步明确这部分患者的手术切缘情况以及腋窝淋巴结状态,需要进行二次手术及前哨淋巴结活检。因此本文主要目的是探索首次病灶切除后对乳腺组织及乳腺周围淋巴管网的局部破坏是否会影响术中SLNB对SLN的检出率,是否会影响CEUS对于SLN的检出率及SLN良恶性诊断的效能。

1 材料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2019年8月-2021年12月连续纳入42例乳腺癌原发灶切除术后来中山大学第一附属医院进一步治疗患者的临床及超声造影检查资料,年龄22~73岁,平均年龄45.1岁,均为女性患者,1例双侧乳腺肿物,41例单侧乳腺肿物(其中左乳肿物23例,右乳肿物18例);原发灶切除至超声造影检查时间间隔5~40 d,平均8.7 d;原发灶位置位于外上象限25例,内上象限7例,乳晕中央区2例,外下象限3例,内下象限5例;浸润性导管癌21例,导管原位癌5例,浸润性小叶癌2例,导管原位癌伴微小浸润8例,其他6例。本研究已获得本院伦理委员会的批准,所有患者在CEUS前由主治医师和患者谈话,交代CEUS检查的必要性及可能引起的副作用,患者签署知情同意后,开始检查,所有患者在检查完成后均未发生过敏反应。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①SLN CEUS前乳腺癌原发灶已完整切除;②术前SLN穿刺病理诊断为恶性或术中行SLNB。排除标准:①既往接受过新辅助化疗者;②没有获得SLN病理;③接受过腋窝手术者;④SLN超声造影的资料缺失。

1.3 仪器和方法

CEUS检查仪器为西门子ACUSON Sequoia Redwood超声诊断仪(L10-4线阵探头),迈瑞Resona 7(L9-3线阵探头)和飞利浦iU22(L9-3线阵探头),采用低机械指数(MI < 0.15)实时超声造影成像模式。CEUS剂为SonoVue(意大利Bracco公司)冻干粉剂,与5 mL生理盐水配制成的悬浮液,振荡30 s备用。患者取仰卧位,上肢外展,充分暴露乳腺及腋窝。每位患者首先进行P-CEUS,于患侧乳晕区外上象限皮内注射超声造影剂0.6 mL~0.8 mL,通过观察增强淋巴管引流途径追踪至SLN,并在皮肤表面标记淋巴管引流途径和SLN。超声探头不发生改变,针对找到的SLN进行经静脉

超声造影 (intravenous contrast-enhanced ultrasound, IV-CEUS) 检查,即经静脉注射 2.4 mL 超声造影剂,观察 SLN 的静脉增强模式及增强顺序。最后在常规超声下观察 SLN。记录 SLN 的数量、部位、大小、回声、皮质厚度、经皮增强模式、经静脉造影增强模式及顺序,整个检查过程约 7 min~15 min。

术中 SLNB 的方法:患者全麻状态下,于患侧乳晕区外上象限皮下注射 1% 亚甲蓝溶液 1 mL,按摩乳房 5 min~10 min 后,于体表标记处切开探查蓝染淋巴管及蓝染 SLN,并注意观察蓝染淋巴管及蓝染淋巴结是否与术前超声造影所标记一致,切除蓝染淋巴结并单独送病理检查。

2 结果

2.1 SLN 的 P-CEUS 及 IV-CEUS 分类

将前哨淋巴结 P-CEUS 表现分为 6 种模式: I 型:仅部分皮质高增强,余无增强,淋巴结皮质不均匀增厚; II 型:部分皮质充盈缺损,余呈 IV、V、VI 型表现; III 型:无增强; IV 型:均匀高增强; V 型:弥漫不均匀高增强; VIa 型:淋巴门无/低增强,皮质均匀高增强; VIb 型:一半增强,另一半无增强; VIc 型:仅部分皮质高增强,余无增强,淋巴结皮质厚度均匀。将 I-III 型诊断为转移性淋巴结,IV-VI 型诊断为非转移性淋巴结。

IV-CEUS 增强顺序分为 3 种:离心性、向心性 and 弥漫性。经静脉超声造影模式分为 4 种模式: I 型:均匀高增强; II 型:弥漫性不均匀高增强; III 型:淋巴门无/低增强,皮质均匀高增强; IV 型:部分皮质充盈缺损、低增强或高增强,余呈 I、II、III 型表现。将具有以下条件之一的 IV-CEUS 诊断为转移性淋巴结:① IV-CEUS 的增强顺序为向心性增强;② IV-CEUS 的增强顺序为弥漫性增强;③ 经静脉增强模式为 IV 型。

P-IV-CEUS 联合诊断标准: P-CEUS 和 IV-CEUS 任何一种方法诊断 SLN 为转移性则该 SLN 为转移性淋巴结,如图 1 举例一枚非转移性前哨淋巴结的超声造影表现, P-CEUS 显示为 IV 型, IV-CEUS 显示为 II 型。

2.2 超声造影结果

42 例患者中,39 例患者 P-CEUS 显示 SLN,3 例患者 P-CEUS 未显影,显影的 SLN 均进行 IV-CEUS,即进行联合超声造影检查的患者一共 39

例。每例患者找到 SLN 1~2 枚,累计显示 SLN 52 枚,平均每位患者找到 SLN 数目 1.3 枚。P-CEUS 前哨淋巴结检出率 92.9% (39/42),假阴性率 7.1% (3/42)。显影的 39 例患者中,病理提示腋窝淋巴结发生转移的 3 人,未发生转移的 36 人。按照 P-IV-CEUS 联合诊断标准,以术中亚甲蓝染色的 SLN 的病理为金标准判断 SLN 良恶性,其敏感性、特异性、误诊率、漏诊率、阳性预测值、阴性预测值、准确率分别为 66.7% (2/3)、100% (36/36)、0 (0/36)、33.3% (1/3)、100% (2/2)、97.3% (36/37)、97.4% (38/39) (如表 1)。

未显影的 3 例患者,术中 SLNB 均发现蓝染淋巴结,病理提示 2 例患者未发生转移,1 例患者 SLN 发生转移,腋窝淋巴结清扫未发现转移。

表 1 SLNs 超声造影诊断与病理诊断的比较
Table 1 CEUS diagnosis of SLNs compared with pathological diagnosis

CEUS	Pathology		Total
	Positive	Negative	
Positive	2	0	2
Negative	1	36	37
Total	3	36	39

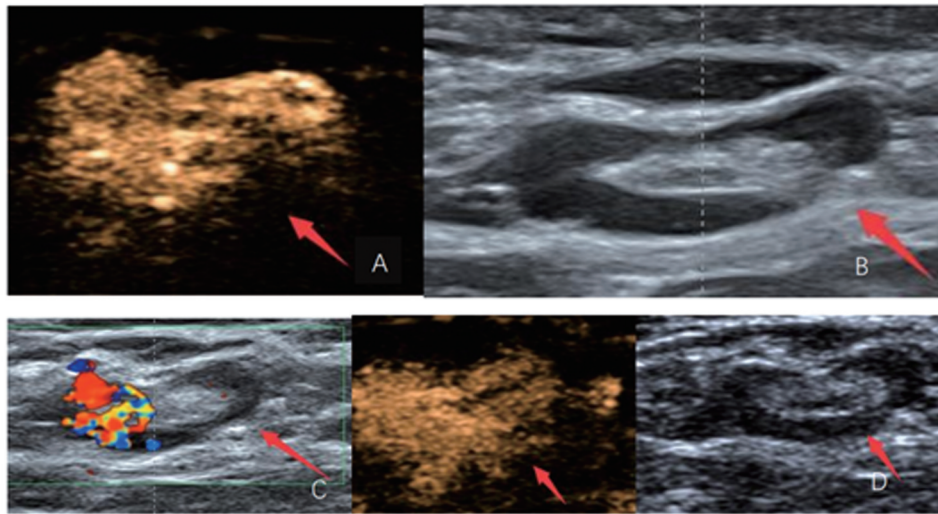
SLNs: sentinel lymph nodes, CEUS: contrast-enhanced ultrasound.

2.3 SLNB 结果

42 例患者中 1 例乳腺癌患者超声造影后前哨淋巴结经穿刺活检证实为转移性后,进行新辅助治疗;41 例患者术中做 SLNB 顺利显示 SLN,检出率为 100% (41/41),每例患者切除 SLN 1~9 枚,累计 SLN 134 枚,平均每位患者检出 SLN 3.3 枚;其中 38 例 SLN 未见转移,随访 11~39 个月均未见腋窝淋巴结转移;3 例 SLNB 病理提示转移性,进行腋窝淋巴结清扫,其中 2 例患者单纯 SLN 转移,1 例 SLN 合并腋窝其他淋巴结转移。

3 讨论

CEUS 是利用造影剂使散射回声增强,从而明显提高超声扫查的分辨力。P-CEUS 术前可较好地检出 SLN,是由于毛细淋巴管的通透性大于毛细血管,超声造影剂更容易进入毛细淋巴管显像。加之乳晕皮下存在丰富的淋巴系统,且排列疏松,向



Note: A 40-year-old female presented with middle-grade ductal carcinoma in situ with minimal invasive ductal carcinoma after resection of a right breast mass. Contrast-enhanced ultrasound was performed 20 days after the operation. Type V was classified by percutaneous contrast-enhanced ultrasound. The sequence of intravenous contrast-enhanced ultrasound was centrifugal and type II was classified by intravenous contrast-enhanced ultrasound. Finally, contrast-enhanced ultrasound was diagnosed as benign; Intraoperative SLNB pathology revealed no Sentinel lymph node metastasis. A: Percutaneous contrast-enhanced ultrasound shows SLN with diffuse and inhomogeneous hyper-enhancement; B: Gray scale ultrasound, the Sentinel lymph node cortex is evenly thickened. C: Color Doppler shows a Sentinel lymph node blood supply. D: Two real-time control images (contrast-enhanced ultrasound on the left and real-time gray scale imaging on the right), intravenous contrast-enhanced ultrasound shows diffuse and inhomogeneous hyper-enhancement of the anterior lymph nodes (type II).

图1 前哨淋巴超声造影举例

Fig. 1 The example for contrast-enhanced ultrasound in sentinel lymph node

心性引流乳腺区域的淋巴液,为造影剂有效流入淋巴管提供了天然的液体摄取通道^[10]。P-IV-CEUS的联合使用,不仅实现术前精准定位SLN,而且可以较好诊断SLN的性质。有研究人员提出P-CEUS淋巴结的强化模式有如下4种: I型,整个淋巴结呈均匀高的增强; II型,淋巴结实质均匀高的增强,但其淋巴门呈不均匀增强; III型,淋巴结实质表现为不均匀增强; IV型,整个淋巴结表现为低/无增强。研究人员将I、II型认定为良性淋巴结, III、IV型为恶性。据此标准,超声造影诊断良、恶性淋巴结的敏感性、特异性和准确率分别为87%~98%、49%~93%和89%^[8, 11]。本研究将P-CEUS淋巴结不均匀增强根据临床经验进一步细分为良性淋巴结表现,如VIa型:淋巴门无/低增强,皮质均匀高增强; VIb型:一半增强,另一半无增强; VIc型:仅部分皮质高增强,余无增强,淋巴结皮质厚度均匀。恶性淋巴结表现,如I型:仅部分皮质高增强,余无增强,淋巴结皮质不均匀增厚; II型:部分皮质充盈缺损。除此外,本研究还加入IV-CEUS淋巴结增强模式以及经静脉淋巴结增强顺序,结合淋巴系统及微循环灌注变化提高了CEUS对SLN性质诊断的

准确率,准确性达到97.5%^[12]。对于术前超声影像学检查为腋窝淋巴结阴性的患者是否可以避免术中腋窝SLNB,目前有SOUND研究(NCT02167490)和NSEMA研究(NCT02466737)2大研究正在进行当中^[13-14],本研究也为患者能否豁免SLNB提供很好的检出及诊断手段。评价SLNB成功的2个重要指标是SLN的检出率和假阴性率,中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021版)指出,控制各方面因素,使SLN的检出率大于90%,假阴性率小10%^[3],本研究中SLN检出率92.9%,假阴性率7.1%,符合上述要求,也与近几年超声造影对于SLN的检出率与诊断效能相符合。除此之外,近几年对于乳腺肿物局部切除术后SLNB的可行性分析得出,乳腺肿物原发灶切除术后,以亚甲蓝发行SLNB仍具有较高的检出率和较低的假阴性率,检出率为93.5%~100%^[15-17],本研究以亚甲蓝法行SLNB的检出率为100%,术前超声造影的检出率也高达93.0%。因此,早期乳腺癌原发灶切除术后超声造影可较好地检出淋巴结并诊断SLN的状态,为患者免除术中有创SLNB提供可靠临床依据。

参考文献

- [1] Goldberg BB, Merton DA, Liu JB, et al. Sentinel lymph nodes in a swine model with melanoma: contrast-enhanced lymphatic US [J]. *Radiology*, 2004, 230(3): 727-734.
- [2] Theriault RL, Carlson RW, Allred C, et al. NCCN guidelines insights: breast cancer, version 3.2013 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11: 753-760.
- [3] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(10): 954-1040.
Breast cancer committee of Chinese anticancer association. Guidelines and norms for diagnosis and treatment of breast cancer of China anti-cancer association (2021 edition) [J]. *China Oncol*, 2021, 31(10): 954-1040.
- [4] Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes [J]. *Lancet*, 1997, 349(9069): 1864-1867.
- [5] 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*, 2019, 45(8): 1865-1873.
- [6] Zhao J, Zhang J, Zhu QL, 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.
- [7] 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.
- [8] 洪玉蓉, 刘学明, 张闻, 等. 超声造影在浅表淋巴结疾病鉴别诊断中的应用研究 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2006(11): 849-852.
Hong YR, Liu XM, Zhang W, et al. Contrast-enhanced ultrasound for evaluation of superficial lymphadenopathy [J]. *Chin J Ultrasonogr*, 2006 (11): 849-852.
- [9] 代青立, 杨敏, 段庆红. 影像组学在预测乳腺癌新辅助化疗疗效的研究进展 [J]. *影像诊断与介入放射学*, 2021, 30(4): 293-298.
Dai QL, Yang M, Duan QH. Research progress of radiomics in predicting the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Diagn Imag Intervent Radiol*, 2021, 30(4): 293-298.
- [10] 邢月, 隋阳, 吴长君. 经皮超声造影在乳腺癌前哨淋巴结诊断中的研究进展 [J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2021, 18(2): 227-230.
Xing Y, Sui Y, Wu CJ. Research progress of percutaneous contrast-enhanced ultrasound in sentinel lymph node diagnosis of breast cancer [J]. *Chin J Med Ultrasound Electron Ed*, 2021, 18(2): 227-230.
- [11] Liu J, Liu X, 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.
- [12] 丛斌斌, 曹晓珊, 于金明, 等. 早期乳腺癌前哨淋巴结活检的前沿进展 [J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28(3): 236-240.
Cong BB, Cao XS, Yu JM, et al. Recent advances in sentinel lymph node biopsy for early stage breast cancer [J]. *Chin Oncol*, 2018, 28(3): 236-240.
- [13] Gentilini O, Veronesi U. Staging the axilla in early breast cancer: will imaging replace surgery? [J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(8): 1031-1032.
- [14] Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, et al. Patient-reported outcomes for the Intergroup Sentinel Mamma study (INSEMA): A randomised trial with persistent impact of axillary surgery on arm and breast symptoms in patients with early breast cancer [J]. *Eclin Med*, 2023, 55: 101756.
- [15] 胡家永, 刘庆文. 早期乳腺癌原发灶切除后前哨淋巴结活检46例临床分析 [J]. *中国实用医药*, 2021, 16(31): 82-84.
Hu JY, Liu QW. Clinical analysis of sentinel lymph node biopsy after resection of primary breast cancer in 46 cases [J]. *Chin Prac Med*, 2021, 16(31): 82-84.
- [16] 劳玲玲, 黄小娥, 吕峰, 等. 早期乳腺癌肿块切除后病理活检后前哨淋巴结活检的可行性研究 [J]. *现代实用医学*, 2018, 30(1): 67-68.
Lao LL, Huang XE, Lv F, et al. Feasibility study of sentinel lymph node biopsy after pathological biopsy in early breast cancer mass resection [J]. *Mod Pract Med*, 2018, 30(1): 67-68.
- [17] 王杰, 王昕, 王文彦, 等. 乳腺肿物局部切除术后乳腺癌前哨淋巴结活检的可行性分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(7): 548-551.
Wang J, Wang X, Wang WY, et al. Feasibility analysis of sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer after local lumpectomy [J]. *Chin J Oncol*, 2016, 38(7): 548-551.