

# 超声造影剂不同注射方式检测乳腺癌前哨淋巴结的对比研究

林周谊 冉海涛

**摘要 目的** 对比超声造影剂不同注射方式对乳腺癌前哨淋巴结(SLN)检出率、显影时间的影响,评估显影时间预测SLN性质的诊断价值。**方法** 收集于我院行麦默通微创旋切术并经病理检查确诊的乳腺癌患者40例,术前均行超声造影检查定位SLN,根据超声造影不同注射方式将患者分为试验组和对照组各20例,试验组采取乳晕区1个位点皮下注射法,对照组采取乳晕区4个位点皮下注射法,比较两组SLN检出率及平均显影时间。所有患者均行SLN活检,比较SLN活检阳性与阴性患者平均显影时间。**结果** 试验组SLN检出率为90%,平均显影时间为(1.08±1.03)min;对照组SLN检出率为85%,平均显影时间为(1.24±1.23)min,两组SLN检出率及平均显影时间比较差异均无统计学意义。SLN活检阳性与阴性患者平均显影时间分别为(2.16±1.55)min、(0.76±0.53)min,二者比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 超声造影不同注射方式对SLN检出率、显影时间均无明显影响;乳腺癌SLN的超声造影显影时间可作为评估SLN转移的参考指标之一。

**关键词** 超声检查;造影剂;注射方式;显影时间;乳腺癌;前哨淋巴结

[中图分类号]R445.1;R737.9

[文献标识码]A

## Comparative study of different injection methods of ultrasound contrast agent in detecting sentinel lymph nodes of breast cancer

LIN Zhouyi, RAN Haitao

Department of Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

**ABSTRACT Objective** To compare the effect of different injection methods of ultrasound contrast agent on the detection rate and arrival time of breast cancer sentinel lymph nodes (SLN), and to evaluate the diagnostic value of enhance arrival time in predicting the nature of SLN. **Methods** A total of 40 patients with breast cancer were diagnosed by pathologic examination after mammotome minimally invasive biopsy in our hospital were collected, and contrast-enhanced ultrasound was performed to locate SLN before operation. Patients were divided into experimental group and control group according to different injection methods of ultrasound contrast agent, 20 cases of each group. Subcutaneous injection at 1 site in the areolar region was performed in the experimental group, and subcutaneous injection at 4 sites in the areolar region was performed in the control group. The detection rate and average arrival time of SLN were compared between the two groups. SLN biopsy was performed in all patients, and the average arrival time was compared between positive and negative SLN biopsy patients. **Results** The detection rate of SLN in the experimental group was 90%, and the average arrival time was (1.08±1.03) min. In the control group, the detection rate of SLN was 85%, the average arrival time was (1.24±1.23) min. There were no significant differences in the detection rate and average arrival time of SLN between the two groups. The average arrival time of SLN biopsy positive and negative patients were (2.16±1.55) min and (0.76±0.53) min, respectively, and the difference between the two was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Different injection methods of ultrasound contrast agent had no significant effect on the detection rate and arrival time of SLN. The arrival time of contrast-enhanced ultrasound of SLN in breast cancer can be used as a

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82071926)

作者单位:400010 重庆市,重庆医科大学附属第二医院超声科

通讯作者:冉海涛, Email: rht66@163.com

reference index to evaluate SLN metastasis.

**KEY WORDS** Ultrasonography; Contrast agent; Injection methods; Enhance arrival time; Breast cancer; Sentinel lymph node

近年来乳腺癌已成为女性恶性肿瘤发病率最高的疾病, 占有新发女性恶性肿瘤的30%<sup>[1-2]</sup>。前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)是否转移对乳腺癌患者的临床分期、治疗及预后评估具有重要意义。SLN活检已成为临床判断腋窝淋巴结是否转移的“金标准”。既往临床使用的SLN定位方法为核素法联合染料法<sup>[3]</sup>, 但具有操作复杂、耗时长、有放射性污染等缺点。超声造影具有实时、简便、易推广等优势, 在诊断乳腺癌SLN转移方面具有较高的准确率<sup>[4]</sup>。目前SLN超声造影采用的注射方式主要有外周静脉注射法、肿瘤周围皮下注射法、乳晕区4个位点皮下注射法, 但注射方式及剂量尚无统一标准。陈翔和王水<sup>[5]</sup>认为乳晕区是SLN超声造影的最佳注射点。临床常用的方法为乳晕区4个位点皮下注射法, 但由于乳晕区感觉神经分布丰富, 注射时患者疼痛感明显, 且操作较复杂。本研究通过比较乳晕区1个位点皮下注射法与4个位点皮下注射法在SLN超声造影检查中的应用, 分析显影时间预测乳腺癌SLN性质的诊断价值, 旨在为临床选取更好的超声造影注射方式及定性诊断SLN提供依据。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取2017年1月至2022年12月于我院行麦默通微创旋切术并经病理证实的乳腺癌女性患者40例, 年龄40~74岁, 平均(49.65±4.32)岁。均为单侧发病, 肿块最大径0.8~5.8 cm; 位于左侧乳腺19例, 右侧乳腺21例; 位于外上象限32例, 内上象限4例, 外下象限4例。根据造影剂注射方式随机分为试验组(患侧乳晕区1个位点皮下注射法)和对照组(患侧乳晕区4个位点皮下注射法)各20例。纳入标准: ①术前无淋巴结肿大; ②无乳腺腋窝区手术史、放化疗病史; ③非妊娠期、哺乳期女性。本研究经我院医学伦理委员会批准, 所有患者检查前均签署知情同意书。

### 二、仪器与方法

1. 超声造影检查: 使用Philips iU 22彩色多普勒超声诊断仪, L12-5线阵探头, 频率为5~12 MHz; 配备超声造影成像软件, 机械指数0.08。造影剂采用声诺维(意大利Bracco公司), 使用前注入5.0 ml生理盐水振

荡混匀配置成混悬液备用。患者取仰卧位, 暴露患侧胸部及腋窝, 患侧上肢保持外展外旋位, 后方垫以软垫。将5.0 ml盐酸利多卡因皮内注射于乳晕区, 待乳晕区局部麻醉后, 试验组于患侧乳晕区近肿块方向皮下注射1.0 ml造影剂混悬液, 对照组于患侧乳晕区3、6、9、12点钟方向分别皮下注射0.5 ml造影剂混悬液, 同时启动造影系统并计时, 探头于患侧胸大肌外缘向腋窝区反复扫查, 直至探及第1个或第1组同时增强的淋巴结, 记录时间为SLN显影时间; 然后自增强的淋巴结沿增强的淋巴管追踪至乳晕区, 再从乳晕区追踪增强的淋巴管至增强的淋巴结, 以确认增强的淋巴结为SLN, 并于体表标记SLN及淋巴管走行。若仅见增强的淋巴管, 则反复探查并对比二维超声图像, 观察增强的淋巴管远端有无可疑淋巴结并进行体表标记。

2. SLN活检: 患者全身麻醉后, 于乳晕区3、6、9、12点钟方向皮下分别注射0.5 ml 1%亚甲蓝注射液。10~15 min后于SLN体表标记区域切开皮肤探查对应蓝染淋巴结。术前仅见淋巴管增强者, 于淋巴管标记末端探查是否有蓝染淋巴结或未染色但可疑淋巴结; 术前淋巴管、淋巴结均未增强者, 于腋窝下缘以弧形切口切开皮肤, 手术医师根据经验沿蓝染淋巴管追踪至染色或未染色的可疑淋巴结并切除。将以上淋巴结视作SLN进行冰冻活检, 根据病理结果将SLN转移判定为阳性, SLN无转移判定为阴性。

### 三、统计学处理

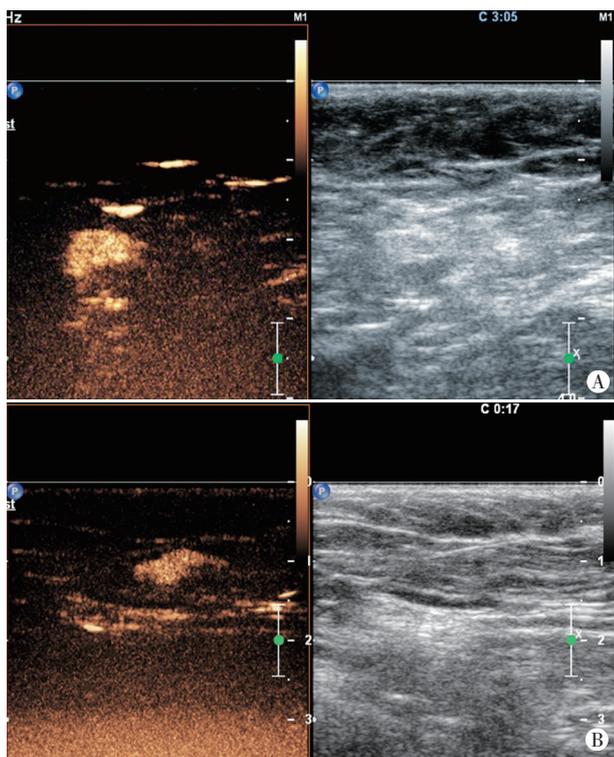
应用SPSS 22.0统计软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

本研究40例患者中, 有4例超声造影提示腋窝区淋巴结未见增强, 1例淋巴管及淋巴结均未见增强; 35例超声造影表现为淋巴结增强, 其中28例有1个淋巴结增强, 5例有2个淋巴结增强, 1例有3个淋巴结增强, 1例有4个淋巴结增强, 共检出45个SLN, 平均每例显影个数为1.125个, SLN检出率为87.5%。试验组中检出SLN 18例, SLN检出率为90.0%; 对照组中检出SLN 17例, SLN检出率为85.0%。试验组平均显影时间为(1.08±1.03) min; 对照组平均显影时间为(1.24±1.23) min。两组SLN检出率、平均显影时间比较差异

均无统计学意义。

5例未检出SLN患者中,有4例提示SLN活检阳性。35例检出SLN患者中,显影时间为0.15~5.08 min,平均 $(1.16\pm 1.12)$ min,其中10例提示SLN活检阳性,平均显影时间为 $(2.16\pm 1.55)$ min;25例提示SLN活检阴性,平均显影时间为 $(0.76\pm 0.53)$ min,SLN活检阳性与阴性患者平均显影时间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见图1。



A: SLN活检阳性患者,超声造影示增强的SLN,显影时间为3 min 5 s;

B: SLN活检阴性患者,超声造影示增强的SLN,显影时间为17 s

图1 乳腺癌SLN活检阳性与阴性患者超声造影图

## 讨论

腋窝淋巴结转移是乳腺癌患者淋巴转移的重要过程,其是否受累直接影响患者治疗方案制定及预后预测。SLN被定义为原发肿瘤转移的第一站淋巴结,对乳腺癌腋窝淋巴结是否转移具有提示作用。根据美国临床肿瘤学会指南<sup>[6]</sup>,SLN活检提示未转移及仅1~2个SLN转移并接受乳腺切除术的乳腺癌患者不推荐行腋窝淋巴结清扫术,因此SLN活检是预测乳腺癌腋窝淋巴结是否转移的有效方法。

樊云清等<sup>[7]</sup>研究证实皮下注射超声造影剂示踪SLN是可行的。超声造影定位SLN具有以下优势:①造影剂仅局限于SLN,不会进入下一站淋巴结,判断更为准确;②可实时准确地记录淋巴管走行及SLN,对

于异位SLN也可准确定位;③在造影时可根据淋巴结显影模式判断淋巴结的性质<sup>[8-9]</sup>;④具有创伤小、无毒害、安全等优势。乳腺及腋窝淋巴结造影常用的注射方式有经肘静脉注射法、肿瘤周围皮下注射法、乳晕区4个位点皮下注射法,其中以乳晕区4个位点皮下注射法最常用。既往研究<sup>[10]</sup>表明经乳腺肿块周边皮下注射超声造影剂较经肘静脉注射造影剂对乳腺肿块、淋巴结显影具有更高的检出率,并能较准确地对检出的SLN进行定性诊断,具有较高的临床应用价值。杨少玲等<sup>[11]</sup>通过对比经肘静脉注射法、肿瘤周围皮下注射法、乳晕区4个位点皮下注射法3种注射方式,发现经乳晕区4个位点皮下注射法示踪SLN的显影率较其他方法更具优势,具有较高的检出率、准确率及灵敏度。分析原因可能与淋巴引流方式有关,乳腺癌患者淋巴引流由乳腺腺体间微淋巴管先向心性地向乳晕区淋巴管丛引流,再由乳晕区淋巴管发出1~2条集合淋巴管至腋窝SLN<sup>[12]</sup>。而经肘静脉注射时无法显示淋巴管走行,大大降低了SLN检出率。但乳晕区4个位点注射法也有一定的局限,由于乳晕区浅层感觉神经呈网状分布,注射时患者疼痛感明显,多次注射加重患者痛觉感受,且该方法操作较复杂。本研究比较了乳晕区1个位点皮下注射法与4个位点皮下注射法在SLN超声造影显影中的差异,结果发现试验组与对照组SLN检出率、平均显影时间比较差异均无统计学意义,提示临床工作中可采用1个位点皮下注射法代替4个位点皮下注射法,达到减轻患者痛苦,简化操作过程的目的。分析其机制,乳晕区淋巴网丰富,分为浅层的毛细淋巴管网及深层的乳晕下淋巴管丛,淋巴液引流快;微淋巴管在皮下呈网状分布,淋巴液引流可形成交通。陆云等<sup>[13]</sup>比较了乳晕区1个位点皮下注射法与乳晕区4个位点皮下注射法判断腋窝淋巴结是否转移的效能,结果发现乳晕区1个位点皮下注射法具有较高的显影率、灵敏度、特异度及准确率,两种方法各指标比较差异均无统计学意义,本研究结论与之相似。

Omoto等<sup>[14]</sup>研究显示,SLN平均每例显影个数为1.1个,造影剂从注射部位到达腋窝的平均显影时间为5.3 min(2~20 min)。而Sever等<sup>[15]</sup>研究显示,SLN平均每例显影个数为2个,显影时间约10~30 s。二者显影时间比较有较大差异,可能与研究所选造影剂不同有关,Omoto等<sup>[14]</sup>采用示卓安,Sever等<sup>[15]</sup>采用声诺维,示卓安显影时间明显长于声诺维,分析原因可能为示卓安置后微泡浓度较大,可导致局部微循环中血液黏

滞性增加,血流缓慢,从而使显影时间长;且示卓安微泡外壳较硬,也可能是显影时间长的原因之一。本研究采用的超声造影剂是声诺维,SLN平均每例显影个数为1.125个,SLN检出率为87.5%,平均显影时间为(1.16±1.12)min,整体显影时间较短。研究<sup>[16]</sup>表明肿瘤微淋巴管的形态、结构与正常组织中的微淋巴管不同,肿瘤微淋巴管在邻近大块癌细胞团处会因挤压变细、闭塞,或使淋巴管结构塌陷,丧失功能。本研究结果显示SLN活检阳性患者平均显影时间长于SLN活检阴性患者,二者比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );且在5例未检出SLN患者中,4例提示SLN活检阳性。分析其原因,乳腺癌SLN转移的患者由于肿块较大,淋巴管受挤压变形,或癌细胞转移,可导致淋巴管阻塞变细,造影剂引流速度减慢,引流受阻,使SLN显影速度减慢甚至不显影。但本研究样本量较小,需扩大样本量进一步验证。

综上所述,应用超声造影可有效示踪乳腺癌SLN,避免不必要的腋窝淋巴结清扫术。乳晕区1个位点皮下注射法与4个位点皮下注射法在SLN显影方面相似,有望成为乳腺癌SLN超声造影的常规注射方法。乳腺癌SLN活检阳性患者造影剂平均显影时间更长,后期可增大样本量,进一步分析显影时间诊断SLN是否转移的截断值。目前超声造影示踪SLN的造影剂剂量尚无统一标准,两种注射方式的造影剂总量不同是否会影响显影时间及检出率也需进一步探讨。

#### 参考文献

- [1] Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, et al. Breast Cancer Statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(6):524-541.
- [2] Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 4.2021 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(5):484-493.
- [3] Ecanow JS, Abe H, Newstead GM, et al. Axillary staging of breast cancer: what the radiologist should know [J]. Radiographics, 2013, 33(6):1589-1612.
- [4] Sever AR, Mills P, Weeks J, et al. Preoperative needle biopsy of sentinel lymph nodes using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound in patients with breast cancer [J]. Am J Roentgenol, 2012, 199(2):465-470.
- [5] 陈翔,王水.乳腺癌前哨淋巴结活检研究现状及进展[J].中国普外基础与临床杂志,2011,18(1):98-102.
- [6] Lyman GH, Temin S, Edge SB, 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.
- [7] 樊云清,丁永宁,黄选东.皮下注射超声造影剂与美蓝定位乳腺癌前哨淋巴结的比较[J].临床超声医学杂志,2013,15(11):797-799.
- [8] Niu ZH, Gao YJ, Xiao MS, 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.
- [9] 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.
- [10] 孙艳娟.超声造影剂不同注射方法对乳腺癌前哨淋巴结定性诊断价值的对比研究[D].银川:宁夏医科大学,2012.
- [11] 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.
- [12] Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, et al. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method [J]. Ann Surg, 2000, 232(1):81-89.
- [13] 陆云,管玲,张丽,等.不同超声造影注射方式在早期乳腺癌前哨淋巴结诊断中的对比研究[J].肿瘤预防与治疗,2022,35(11):1039-1043.
- [14] Omoto K, Matsunaga H, Take N, et al. Sentinel node detection method using contrast-enhanced ultrasonography with sonazoid in breast cancer: preliminary clinical study [J]. Ultrasound Med Biol, 2009, 35(8):1249-1256.
- [15] Sever A, Jones S, Cox K, et al. Preoperative localization of sentinel lymph nodes using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasonography in patients with breast cancer [J]. Br J Surg, 2010, 96(11):1295-1299.
- [16] 李洋.原发性乳腺癌淋巴管生成与肿瘤淋巴转移的关系[D].长沙:中南大学,2006.

(收稿日期:2023-03-01)