

· 综述 ·

# 乳腺癌腋窝淋巴结超声检查评价及研究进展

赵萍, 闫朝岐, 杨学伟, 李洋, 叶倩

哈尔滨医科大学附属第二医院普外八, 黑龙江 哈尔滨 150001

**摘要:** 乳腺癌是妇女发病率第一的恶性肿瘤。对于临床医师判断乳腺癌病情、选择治疗以及分析预后来说,腋窝淋巴结状态十分重要。三维多普勒超声由于其便捷性在临床实践中应用广泛,近年来许多文献报道了有关三维多普勒超声以及结合其他指标及技术评价其诊断价值的内容。本文将就相关研究进行综述。

**关键词:** 乳腺癌; 腋窝淋巴结; 超声; 超声造影

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2022)09-1270-04

## Ultrasonic evaluation and research progress of axillary lymph nodes in breast cancer

ZHAO Ping, YAN Zhao-qi, YANG Xue-wei, LI Yang, YE Qian

Eighth Department of General surgery, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China

Corresponding author: YAN Zhao-qi, E-mail: 1178567618@qq.com

**Abstract:** Breast cancer is the malignant tumour with the highest incidence rate among women. Axillary lymph node status is very important for clinicians to judge the condition of breast cancer, choose treatment and analyze prognosis. Because of its convenience, three-dimensional Doppler ultrasound is widely used in clinical practice. In recent years, many literatures have reported on three-dimensional Doppler ultrasound and the evaluation of its diagnostic value combined with other indicators and techniques. This paper will summarize the related research.

**Keywords:** Breast cancer; Axillary lymph nodes; Ultrasound; Contrast-enhanced ultrasound

乳腺癌是妇女发病率第一的恶性肿瘤,在与肿瘤有关的妇女死亡原因中排名第二<sup>[1]</sup>。而对于临床医师判断乳腺癌病情、选择治疗以及分析预后来说,腋窝淋巴结状态十分重要<sup>[2-3]</sup>。根据美国临床肿瘤学协会 Z0011 试验结果<sup>[4-5]</sup>,更新后的临床指南指出,对于原发肿瘤小于 T2 期乳腺癌患者来说,首先临床触诊腋窝淋巴结未触及,其次满足小于等于 2 个前哨淋巴结转移(sentinel lymph node metastasis, SLDM)的条件时,医师有充分证据可豁免腋窝淋巴结清扫(axillary lymph node dissection, ALND),此类患者可以从中获益<sup>[6]</sup>。新的要求就此诞生:关注腋窝淋巴结转移状态不是局限在是否有恶性转移,而是应关注识别淋巴结的肿瘤负荷。

### 1 乳腺癌腋窝淋巴结彩色多普勒超声

许多研究选取淋巴结声像图的数个特征和血流特征对高频三维彩超诊断准确性进行评价,如皮质增厚、纵横比(L/T) > 2.0、血流丰富程度 II 级等,单纯高频三维彩超对乳腺癌腋窝淋巴结的评估尚存争议,许多研究者认同高频三维彩色多普勒超声对腋窝淋巴结的诊断价值<sup>[7]</sup>。其中,张婉佳、Hafiz

和 Galvez 等<sup>[8-10]</sup>研究表明当超声发现较为典型的良性反应性增生淋巴结时可以豁免部分活检。Candelaria 等<sup>[11]</sup>的数据表明,在治疗中期腋窝超声中 >4 枚异常淋巴结与新辅助治疗后残留疾病相关。如果有后续的分析证实,可能提示在治疗中期腋窝超声可以用来识别不可能达到淋巴结病理完全缓解的患者,以及应该提供替代治疗的患者。

Buzatto 等<sup>[12]</sup>对腋窝超声联合细针穿刺细胞学检查(fine needle aspiration cytology, FNAC)的作用进行评估。最特异的方法是超声联合 FNAC (OR = 0.97, 95% CI: 0.92 ~ 0.99),常规的腋窝超声结合 FNAC 可以正确识别 50% 的乳腺癌患者的淋巴结转移,可将最多只有少量转移淋巴结的患者与腋窝负担较重的患者进行分类,可作为初步评估患者和确定治疗策略的一个工具。Morrow 等<sup>[6]</sup>的研究显示,腋窝超声对浸润性导管癌的敏感性大于浸润性小叶癌。尤其是对腋窝高淋巴结负荷(high nodal burden, HNB) (3 个或 3 个以上阳性结节)的敏感性,小叶癌的腋窝超声敏感性显著降低 49% (44/89),对导管癌为 68.1% (344/505),  $P < 0.001$ ; OR = 0.46, 95% CI: 0.29 ~ 0.72。还有学者研究了小乳腺癌(最大直径 ≤ 2.0 cm)的超声

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.09.018

通信作者: 闫朝岐, E-mail: 1178567618@qq.com

出版日期: 2022-09-20

表现与恶性腋窝淋巴结的相关性。Yu等<sup>[13]</sup>证实,在小乳腺癌中,通过单变量分析( $\chi^2$ 分别为13.945,51.276, $P<0.05$ )和多变量分析( $OR$ 分别为48.783,46.754, $P<0.05$ )确定的特征如穿通血管和淋巴结的最大皮质厚度 $>3.0$  mm与腋窝淋巴结转移有很好的相关性。

## 2 超声联合其他评价

陈进等<sup>[14]</sup>的研究显示多普勒血流显像技术(color doppler flow imaging,CDFI)Ⅱ~Ⅲ级血流对恶性腋窝淋巴结的诊断效能较好,同时表明应用CDFI的同时结合Ki-67可能对预测淋巴结转移具有重要意义。而在Meng等<sup>[15]</sup>的研究中,LASSO回归被用来发展一个数学预测模型。前哨淋巴结(sentinel lymph node,SLN)转移和分子亚型被确定为非前哨淋巴结(non-sentinel lymph node,NSLN)转移的独立预测因素。与三阴性乳腺癌患者相比,HER2过表达亚型患者NSLN阳性的可能性更大,而luminal A和luminal B亚型患者NSLN转移无明显差异。LASSO回归分析确定了以下13个最强大的因素:年龄、临床肿瘤分期、组织学类型、阳性SLN数量、阴性SLN数量、活检SLN的数量、SLN转移率、ER表达、PR表达、HER2表达、Ki-67指数、分子分型和P53表达。在这些因素中,SLN转移率在回归分析中是最有影响力的因素,与系数的绝对值最大。而在Bae等<sup>[16]</sup>的多变量分析中,皮肤-肿瘤距离( $OR=4.15,95\%CI:1.01\sim 16.19,P<0.05$ )和肿瘤相关的结构扭曲( $OR=3.80,95\%CI:1.57\sim 9.19,P<0.05$ )是腋窝淋巴结转移的独立预测因子。这说明CDFI结合Ki-67可能不是最优预测组合,为下一步研究彩色高频多普勒超声结合SLN转移率、分子亚型、皮肤-肿瘤距离以及肿瘤相关结构扭曲对腋窝淋巴结乳腺癌转移的评价价值提供了依据。

超声区分良性反应性增生腋窝淋巴结还是乳腺癌转移淋巴结只用单一声像图指标是不完善的,多种淋巴结良性病变与恶性病变声像图征象存在一定的相似,应结合多个声像图指标多角度分析。在多方考虑的情况下,仍可能遇到难以区分良恶性的病例,此时,应当结合临床因素以及组织学、细胞学检查或手术活检等病理指标。

## 3 超声造影

超声造影(contrast-enhanced ultrasound,CEUS)最初由Omoto等<sup>[17]</sup>在人体中引入,用于识别SLN。在超声引导下使用25%白蛋白溶液作为造影剂。第二代超声造影剂如六氟化硫微泡(声诺维,SonoVue)、全氟丁烷微球(示卓安,SonaZoid)和全氟丙烷脂质微球(Definity)的应用,使研究者们发现了新的研究方向。这些较新的产品通过使用惰性气体代替空气来稳定微泡,这增加了微泡在体内的运输时间,利于对淋巴结内增强的动脉和实质阶段进行实时高分辨率成像。这些造影剂允许用多普勒超声观察淋巴结微血管而不仅仅是大血管。两种造影剂的不同之处在于,从注射到药剂到达SLN的转运时间,SonoVue约为15~45 s,Sonazoid平均约为5 min<sup>[18]</sup>。Sonazoid具有更长的停留时间,允许在超声引导下实

时定位SLN,而SonoVue造影剂在淋巴结中仅停留1~3 min。

CEUS不仅可以定位SLN而且可以对淋巴结状态是否有转移做出初步的判断。Han等<sup>[19]</sup>的研究将淋巴结在CEUS下的增强模式分为三种,淋巴结明显且不均匀增强、轻度增强或无明显增强都被认为是肿瘤浸润破坏或者部分替代正常组织的表现。而许立龙等<sup>[20]</sup>的研究表明上述标准判定SLN良恶性的灵敏度、特异度和正确率分别是94.11%、66.67%和90.00%,可能是较为可靠的评价标准。张琳郁等<sup>[21]</sup>对新辅助治疗前三阴性乳腺癌腋窝淋巴结CEUS具有较高的敏感性和特异性。另有研究证明常规超声结合CEUS技术可准确预测新辅助治疗后乳腺癌患者腋窝淋巴结状况<sup>[19]</sup>。新辅助治疗淋巴结髓质、L/T、CEUS方式与腋窝淋巴结病理完全缓解独立相关。三种影像学特征预测模型的AUC为0.882(95%CI:0.608~0.958),对患者淋巴结状态的预测准确率为78.1%( $P<0.01$ )。超微血管成像优势在于捕捉组织内的微细血管,提供真实、丰富、精细的微血流信息。至今为止在乳腺癌前哨及腋窝淋巴结的评价应用有限,仍需要大量的临床数据进一步积累经验<sup>[22]</sup>。

## 4 超声结合病理

颜宁等<sup>[23]</sup>以病理学诊断为金标准,比较了CEUS结合细针穿刺定位活检的准确性和敏感度,其中联合检测的准确率和敏感度最高,二者联合诊断准确性为93.1%、特异度为55.6%、敏感度为96.0%。更为充分取材的前哨淋巴结活检术(sentinel lymph node biopsy,SLNB)代替细针穿刺定位活检与CEUS相结合,得出了更好的结果。郭晓霞等<sup>[24]</sup>对早期浸润性乳腺癌患者以SLNB结果为金标准,在CEUS引导下细针穿刺活检术,结果诊断腋窝SLDM的准确率为95.9%。这提示对于早期浸润性乳腺癌患者来说,在CEUS引导下SLNB在腋窝SLDM诊断中价值更值得肯定。

虽然ACOSOG Z0011试验质疑腋窝超声在女性乳腺癌患者中的作用,但已公布的数据显示,淋巴结超声阳性的女性比超声阴性的女性预后更差。腋窝超声有一定局限性,因为超声不能识别SLN;然而,随着CEUS的出现,这种情况现在已经改变了。研究表明,SLN可以用CEUS来识别且识别率相当于单独使用蓝色染料,但低于SLNB的双重技术<sup>[25]</sup>。

## 5 影像组学及深度学习技术

Guo等<sup>[26]</sup>开发并验证了一个结合深度学习放射学和腋窝超声的预测模型,以顺序识别SLN和NSLN的转移风险,在训练集中表现优秀而在独立测试集则不完全理想。Zheng等<sup>[27]</sup>则报道了乳腺癌常规超声和剪切波弹性成像的深度学习影像组学预测早期乳腺癌患者术前腋窝淋巴结状态,他们得出最具预测腋窝状态诊断效能的结果是临床信息参数结合影像组学,在试验组中,AUC为0.902(95%CI:0.843~0.961),但单独的影像组学AUC仍然在0.8左右( $AUC=0.796,P=0.004$ )。另一些研究人员更为关注深度学习方法,表现出更好的预测效果<sup>[28-29]</sup>。

## 6 小 结

彩超检查的一个显著缺点是依赖于检查者的经验,且只有宏观的转移才能被检测到。微转移,即直径小于2 mm,可能发生在10%~30%的病例中,而今天这些影像学方法很少能发现这些微转移。因此,这就需要医生通过对比甚至结合多种不同的影像学检查方式来确定哪些方法的组合最适合于诊断此类疾病。而对于乳腺癌肿瘤负荷的判断目前可能并不需要投入过多对于微观的关注,不同的腋窝肿瘤负荷可能适用不同的治疗方式,进一步厘清不同腋窝淋巴结肿瘤负荷的差异和不同治疗方式的临床结局可能是更有价值的研究方向。

而对于影像组学分析方法,不同学者提出了改进的方式。由于超声图像需要一定程度上的超声医师经验,获得的图像不可能完全一致。基于此,可以从加入实际肿瘤径线特征建模、标尺统一化图像像素等思路尝试解决问题。

利益冲突 无

## 参考文献

- [1] Fahad UM. Breast cancer: current perspectives on the disease status [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1152: 51-64.
- [2] Chang JM, Leung JWT, Moy L, et al. Axillary nodal evaluation in breast cancer: state of the art [J]. *Radiology*, 2020, 295(3): 500-515.
- [3] Marino MA, Avendano D, Zapata P, et al. Lymph node imaging in patients with primary breast cancer: concurrent diagnostic tools [J]. *Oncologist*, 2020, 25(2): e231-e242.
- [4] 高远菁, 朱庆莉, 姜玉新. 超声影像组学术前预测乳腺癌腋窝淋巴结转移的研究进展 [J]. *协和医学杂志*, 2021, 12(6): 989-993.  
Gao YJ, Zhu QL, Jiang YX. Research progress of ultrasound radiomics in predicting axillary lymph node metastasis of breast cancer [J]. *Med J Peking Union Med Coll Hosp*, 2021, 12(6): 989-993.
- [5] Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (alliance) randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 318(10): 918-926.
- [6] Morrow E, Lannigan A, Doughty J, et al. Population-based study of the sensitivity of axillary ultrasound imaging in the preoperative staging of node-positive invasive lobular carcinoma of the breast [J]. *Br J Surg*, 2018, 105(8): 987-995.
- [7] 吴莉莉. 高频彩色多普勒超声对乳腺癌腋窝淋巴结性质的鉴别价值 [J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4(17): 177-178.  
Wu LL. The value of high frequency color Doppler ultrasound in differentiating the nature of axillary lymph nodes in breast cancer [J]. *J Imaging Res Med Appl*, 2020, 4(17): 177-178.
- [8] 张婉佳. 高频彩超应用于乳腺癌腋窝淋巴结转移早期诊断中的价值分析 [J]. *中外医学研究*, 2020, 18(1): 58-61.  
Zhang WJ. The value of high frequency color Doppler ultrasonography in the early diagnosis of axillary lymph node metastasis of breast cancer [J]. *Chin Foreign Med Res*, 2020, 18(1): 58-61.
- [9] Hafiz A, Adeniji-Sofoluwe AT, Ademola AF, et al. Sonographic evaluation of axillary lymph nodes in women with newly diagnosed breast cancer at the university college hospital Ibadan, Nigeria [J]. *Niger Postgrad Med J*, 2018, 25(2): 79-86.
- [10] Gálvez MM, Jiménez JA, Gil Izquierdo JI, et al. Ultrasound staging in breast cancer: a decision-making oriented approach to axillary metastatic burden prediction [J]. *Surg Oncol*, 2020, 35: 114-119.
- [11] Candelaria RP, Adrada BE, Hess K, et al. Axillary ultrasound during neoadjuvant systemic therapy in triple-negative breast cancer patients [J]. *Eur J Radiol*, 2020, 130: 109170.
- [12] Buzatto IPC, dos Reis FJC, de Andrade JM, et al. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration cytology to predict clinically relevant nodal burden in breast cancer patients [J]. *World J Surg Oncol*, 2021, 19(1): 292.
- [13] Yu XQ, Hao XY, Wan J, et al. Correlation between ultrasound appearance of small breast cancer and axillary lymph node metastasis [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2018, 44(2): 342-349.
- [14] 陈进, 杭剑萍, 李励琦. 彩超结合 Ki-67 对乳腺癌腋窝淋巴结转移的诊断价值 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(2): 506-507.  
Chen J, Hang JP, Li LQ. Diagnostic value of color Doppler ultrasound combined with Ki-67 in axillary lymph node metastasis of breast cancer [J]. *Chin J Gerontol*, 2014, 34(2): 506-507.
- [15] Meng L, Zheng T, Wang YY, et al. Development of a prediction model based on LASSO regression to evaluate the risk of non-sentinel lymph node metastasis in Chinese breast cancer patients with 1-2 positive sentinel lymph nodes [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 19972.
- [16] Bae MS, Shin SU, Song SE, et al. Association between US features of primary tumor and axillary lymph node metastasis in patients with clinical T1-T2N0 breast cancer [J]. *Acta Radiol*, 2018, 59(4): 402-408.
- [17] 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.
- [18] Matsuzawa F, Omoto K, Einama T, et al. Accurate evaluation of axillary sentinel lymph node metastasis using contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid in breast cancer: a preliminary clinical trial [J]. *SpringerPlus*, 2015, 4: 509.
- [19] Han X, Jin SY, Yang HJ, et al. Application of conventional ultrasonography combined with contrast-enhanced ultrasonography in the axillary lymph nodes and evaluation of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients [J]. *Br J Radiol*, 2021, 94(1125): 20210520.
- [20] 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.  
Xu LL, Zhao BW, Li SY, et al. Experimental study for diagnosing sentinel lymph nodes of breast cancer using real time contrast-enhanced ultrasound [J]. *Clin Educ Gen Pract*, 2013, 11(4): 381-384.

- Clin Sci, 2016, 130(13): 1039-1050.
- [9] Akpınar EE, Akpınar S, Ertek S, et al. Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients [J]. Tuberk Toraks, 2012, 60(3): 230-237.
- [10] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205.  
Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of Chinese Thoracic Society, Chronic Obstructive Pulmonary Disease Committee of Chinese Association of Chest Physician. Guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (revised version 2021) [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2021, 44(3): 170-205.
- [11] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.  
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682.
- [12] Kim J, Kim YD, Song TJ, et al. Red blood cell distribution width is associated with poor clinical outcome in acute cerebral infarction [J]. J Thromb Haemost, 2012, 108(2): 349-356.
- [13] Karamitsakos T, Dimakou K, Papaioannou O, et al. The role of increased red cell distribution width as a negative prognostic marker in patients with COPD [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2020, 60: 101877.
- [14] Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction [J]. Eur Respir J, 2008, 31(6): 1334-1356.
- [15] Feng GH, Li HP, Li QL, et al. Red blood cell distribution width and ischaemic stroke [J]. Stroke Vasc Neurol, 2017, 2(3): 172-175.
- [16] Jin R, Yang GJ, Li GH. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells [J]. J Leukoc Biol, 2010, 87(5): 779-789.
- [17] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis [J]. Circulation, 2002, 105(9): 1135-1143.
- [18] MacLay JD, McAllister DA, Johnston S, et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD [J]. Thorax, 2011, 66(9): 769-774.

收稿日期: 2022-03-18 编辑: 王国品

(上接第 1272 页)

- [21] 张琳郁, 江昕, 程亚南, 等. ROC 曲线评估超声造影对三阴性乳腺癌腋窝淋巴结的诊断价值 [J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(12): 2148-2151.  
Zhang LY, Jiang X, Cheng YN, et al. ROC curve evaluation of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of axillary lymph nodes in trinegative breast cancer [J]. J Mod Oncol, 2021, 29(12): 2148-2151.
- [22] 许融冰, 王傲, 孙莹. 超声造影联合魔镜对早期乳腺癌腋窝前哨淋巴结的应用价值 [J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(9): 1409-1411.  
Xu RB, Wang A, Sun Y. Application value of contrast-enhanced ultrasound combined with magic mirror in axillary sentinel lymph nodes of early breast cancer [J]. Chin J Lab Diagn, 2021, 25(9): 1409-1411.
- [23] 颜宁, 黄宇康, 陈腾腾, 等. 乳腺超声造影联合细针穿刺定位活检在判定乳腺癌新辅助化学治疗后腋窝淋巴结性质中的临床研究 [J]. 实用医技杂志, 2019, 26(12): 1545-1546.  
Yan N, Huang YK, Chen TT, et al. Clinical study of breast contrast-enhanced ultrasound combined with fine needle biopsy in determining the nature of axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. J Pract Med Tech, 2019, 26(12): 1545-1546.
- [24] 郭晓霞, 刘显含, 张安娟, 等. 超声造影引导下细针穿刺活检诊断早期浸润性乳腺癌腋窝前哨淋巴结转移的价值 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(9): 951-954.  
Guo XX, Liu YH, Zhang AR, et al. Value of contrast-enhanced ultrasound-guided fine-needle aspiration to the diagnosis of axillary sentinel lymph node metastasis in early invasive breast cancer [J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2020, 34(9): 951-954.
- [25] Sharma N, Cox K. Axillary nodal staging with contrast-enhanced ultrasound [J]. Curr Breast Cancer Rep, 2017, 9(4): 259-263.
- [26] Guo X, Liu ZY, Sun CX, et al. Deep learning radiomics of ultrasonography: identifying the risk of axillary non-sentinel lymph node involvement in primary breast cancer [J]. EBioMedicine, 2020, 60: 103018.
- [27] Zheng XY, Yao Z, Huang YN, et al. Deep learning radiomics can predict axillary lymph node status in early-stage breast cancer [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1236.
- [28] Zhou LQ, Wu XL, Huang SY, et al. Lymph node metastasis prediction from primary breast cancer US images using deep learning [J]. Radiology, 2020, 294(1): 19-28.
- [29] Sun QC, Lin XN, Zhao YS, et al. Deep learning vs. radiomics for predicting axillary lymph node metastasis of breast cancer using ultrasound images: don't forget the peritumoral region [J]. Front Oncol, 2020, 10: 53.

收稿日期: 2022-05-13 编辑: 叶小舟