

• 临床研究 •

超声造影对乳腺癌腋窝淋巴结转移的诊断价值

林清萍 欧阳秋芳 赵红佳 吴辛颖 高尤亮

【摘要】 目的 探讨超声造影对诊断乳腺癌腋窝淋巴结转移的应用价值。**方法** 对 141 例浸润型乳腺癌患者行乳腺病灶及腋窝淋巴结常规超声检查后,再对腋窝淋巴结进行超声造影,先用目测法观察淋巴结超声造影增强模式,再用 QontraXt 软件分析超声造影时间-强度曲线参数。根据超声造影灌注特点,将腋窝淋巴结分为淋巴结转移组(有转移组)和无淋巴结转移组(无转移组),并与病理检查结果相比较。增强模式之间的对比采用 χ^2 检验,造影参数用单因素方差分析。**结果** 淋巴结有转移组灌注模式表现为不均匀增强型或无增强,淋巴结无转移组表现为均匀型增强,两组灌注模式之间的差异有统计学意义($P=0.000$)。两组造影剂到达时间、达峰时间、峰值强度之间的差异无统计学意义(P 值分别为 0.129、0.094、0.140)。淋巴结实质内高灌注区与低灌注区的差值($SI_{\max} - SI_{\min}$)有转移组大于无转移组($P=0.000$)。以 $SI_{\max} - SI_{\min}$ 值大于 28 为最佳临界点,鉴别的灵敏度为 93.3%,特异度为 80.8%。**结论** 超声造影对鉴别乳腺癌腋窝淋巴结转移有一定的临床价值。

【关键词】 超声检查; 血管造影术; 乳腺肿瘤; 淋巴结转移

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

Contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of metastatic axillary lymph nodes in patients with breast carcinoma LIN Qing-ping, OUYANG Qiu-fang, ZHAO Hong-jia, WU Xin-ying, GAO You-liang. Department of Ultrasonography, Second Affiliated People's Hospital, Fujian Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, China

【Abstract】 Objective To investigate the value of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in detection of metastatic axillary lymph nodes in patients

with breast carcinoma. **Methods** The breasts and axillae of 141 patients with breast carcinoma were examined with Ultrasound scans, followed by ultrasonography and CEUS of axillary lymph nodes. The perfusion patterns were assessed by direct visualization method. QontraXt software was subsequently used to determine the wash-in and wash-out parameters of each node. The axillary lymph nodes were divided into metastatic and nonmetastatic groups according to the perfusion features and were compared with the histopathologic diagnosis. The correlation of CEUS patterns with histopathology was analyzed by chi-square test. One-way analysis of variance was used to assess differences in perfusion parameters among the nodes. **Results** Homogeneous enhancement patterns were more frequently associated with non-metastasis of nodes, while heterogeneous enhancement patterns or avascular patterns were mostly suggestive of metastasis of nodes, with statistical difference between the two groups. No statistically significant difference was found in the arrival time, time to peak intensity, and peak signal intensity between the two groups ($P = 0.129, 0.094$, and 0.140 , respectively). The difference between the maximum signal intensity and minimum signal intensity ($SI_{\max} - SI_{\min}$) were more obvious in metastatic nodes than in nonmetastatic ones ($P = 0.000$). And histopathologic diagnosis could be predicted with a sensitivity of 93.3% and a specificity of 80.8% by the standardized value of $SI_{\max} - SI_{\min}$ above 28. **Conclusion** Contrast-enhanced ultrasonography play a role in clinically discriminating metastatic from nonmetastatic lymph nodes in patients with invasive breast cancer.

【Key words】 Ultrasonography; Angiography; Breast neoplasms; Lymph node metastasis

乳腺癌患者有无腋窝淋巴结转移是判断其临床分期及评估预后的重要内容,对决定治疗方案也有重要意义。随着高频超声和彩色超声成像技术的发展,超声造影在浅表淋巴结的临床应用有了显著进展^[1],但目前仍无具体的诊断标准。本研究应用 QontraXt 软件(QontraXt, Bracco, Italy)对乳腺癌腋窝淋巴结进行超声造影,初步探讨其诊断乳腺癌腋窝淋巴结转移的应用价值。

1 资料和方法

1.1 病例资料

本组病例为 2004 年至 2008 年本院收治的 141 例单侧乳腺癌患者,年龄 28~80 岁,中位年龄 49 岁。临床分期按 TNM 国际分期标准^[2],141 例患者中 II_A期患者 52 例,II_B期患者 69 例,III_A期患者 11 例,III_B期患者 9 例。术前行乳腺和腋窝常规超声检查,对超声检出的淋巴结进行体表标记,并行超声造影检查,然后用目测法和 QontraXt 软件分析超声造影增强模式和时间-强度曲线参数(到达时间、达峰时间、峰值强度、高灌注区与低灌注区的差值

(difference between the maximum signal intensity and minimum signal intensity, $SI_{\max} - SI_{\min}$)。随后对所标记腋窝淋巴结穿刺活检或行乳腺癌改良根治术腋窝淋巴结切除活检。根据超声造影灌注特点,将腋窝淋巴结分为淋巴结转移组(有转移组)和无淋巴结转移组(无转移组)。

1.2 仪器与造影剂

应用百胜 DU8 彩色多普勒超声诊断仪,线阵探头,探头频率 7~12 MHz,专用造影探头 4~8 MHz。设置参数:2 次谐波,增益 125,低机械指数($MI=0.1$)。造影剂用意大利 Bracco 公司生产的第二代氟碳类声学造影剂声诺维(SonoVue)。穿刺采用美国 Bard MAGNUM 自动弹射式活检枪,16 或 18G 针。

1.3 超声造影检查

先行二维超声检查,观察淋巴结数目、纵横比、边界、内部回声、淋巴门有无缺失及彩色多普勒血流情况。选取病灶血流最丰富的切面,固定探头不动,切换到造影模式,参照洪玉蓉^[3]等的超声造影方法,先用 5 ml 生理盐水溶解冻干粉,振荡摇匀后每次抽取 2.4 ml 经肘前静脉团注,然后推注 5 ml 生理盐水冲管,即刻用实时灰阶谐波超声成像观察病灶内造影剂微泡的走行及分布,动态观察图像时间 8 min。图像存盘进行脱机分析。

1.4 图像分析

用实时目测法观察淋巴结灰阶超声造影的增强模式,可将其分为三型:(1)均匀增强型 整个淋巴结显著且均匀增强;(2)不均匀增强型 淋巴结实质内见不规则低或无灌注区;(3)无增强型 整个淋巴结无或微弱增强。把不均匀性增强和无增强定为恶性,均匀性增强定为良性^[3]。手动勾画最明亮的红色区定义为感兴趣区(region of interest, ROI)1,另于淋巴结内最暗的蓝色区定义为 ROI 2。通过 QontraXt 软件进行时间强度曲线分析。该软件可使造影参数量化,自动生成时间强度曲线;同时使峰值强度等参数形成色阶图,即淋巴结实质内各个区域不同的灌注速度、不同的血流灌注量用不同的颜色区别:红色表示高灌注区,而蓝色则表示实质内的低灌注区。而时间-强度曲线可提供的参数主要有到达时间、达峰时间、峰值强度、 $SI_{\max} - SI_{\min}$,其中达峰时间为到达灌注峰值的时间,与组织的灌注速度相关;峰值强度为灌注的峰值强度,正比于感兴趣区内的平均血容量; $SI_{\max} - SI_{\min}$ 表示淋巴结实质内高灌注区与低灌注区的差异度。 $SI_{\max} - SI_{\min}$ 增大时,表示两灌注区血容量有明显差异; $SI_{\max} - SI_{\min}$ 减少时,表示淋巴结实质内各区域灌注量无明显差异。

1.5 病理诊断

对超声检查发现的所有肿大淋巴结进行体表标记,行手术切除术或超声引导下的穿刺活检,将病理诊断与超声造影诊断结果进行比较。穿刺活检时,先用超声探查淋巴结的位置、大小、边界、数量、内部回声及与周围血管的关系,选择最佳穿刺点。根据超声测量结果调节活检枪取材长度和射程。

1.6 统计学分析

采用 SPSS13.0 统计软件包进行数据分析,增强模式之间的对比采用 χ^2

检验,成组设计的计量资料用单因素方差分析。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析用于诊断指标的评价和确定阈值。检验水准设为 $\alpha=0.050$ 。

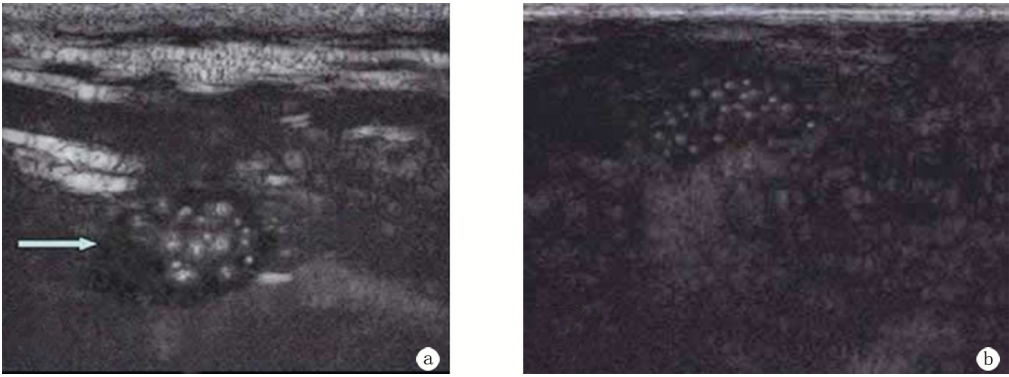
2 结果

2.1 病理检查及常规超声结果

病理检查结果显示,浸润性导管癌 75 例,浸润性小叶癌 38 例,单纯癌 9 例,髓样癌 8 例,黏液腺癌 5 例,鳞癌 4 例,硬癌 2 例。所有患者乳腺癌同侧腋窝内均发现有淋巴结,其中 89 例发现转移淋巴结,52 例无淋巴结转移,为反应性增生。造影前二维及彩色多普勒检查,淋巴结短径 4~25 mm,平均 15 mm。56%的淋巴结长短轴比 <2 ,59%的淋巴结无中央高回声淋巴门,63%的淋巴结表现为周边型或混合型血流分布,20%的淋巴结表现为中央型血流,17%的淋巴结表现为无血流分布。

2.2 目测法观察超声造影增强模式

有转移组淋巴结不均匀增强型 77 例,无增强型 8 例,均匀型增强 4 例。无转移组淋巴结均匀型增强 42 例,不均匀增强型 8 例,2 例为无增强(图 1)。两组间灌注模式的差异有统计学意义($\chi^2=87.3, P=0.000$,表 1)。



a:淋巴结转移组超声造影表现为不均匀型增强,箭头示灌注缺损区;
b:淋巴结无转移组超声造影显示实质内均匀型增强。

图 1 乳腺癌腋窝淋巴结转移组、无转移组灰阶超声造影增强模式

表 1 良恶性淋巴结的增强模式

分组	n	均匀型增强	不均匀型增强	无增强
有淋巴结转移组	89	4	77	8
无淋巴结转移组	52	42	8	2

$\chi^2=87.3, P=0.000$

2.3 QontraXt 软件分析超声造影定量参数

有转移组淋巴结造影剂到达时间、达峰时间略小于无转移组,峰值强度有

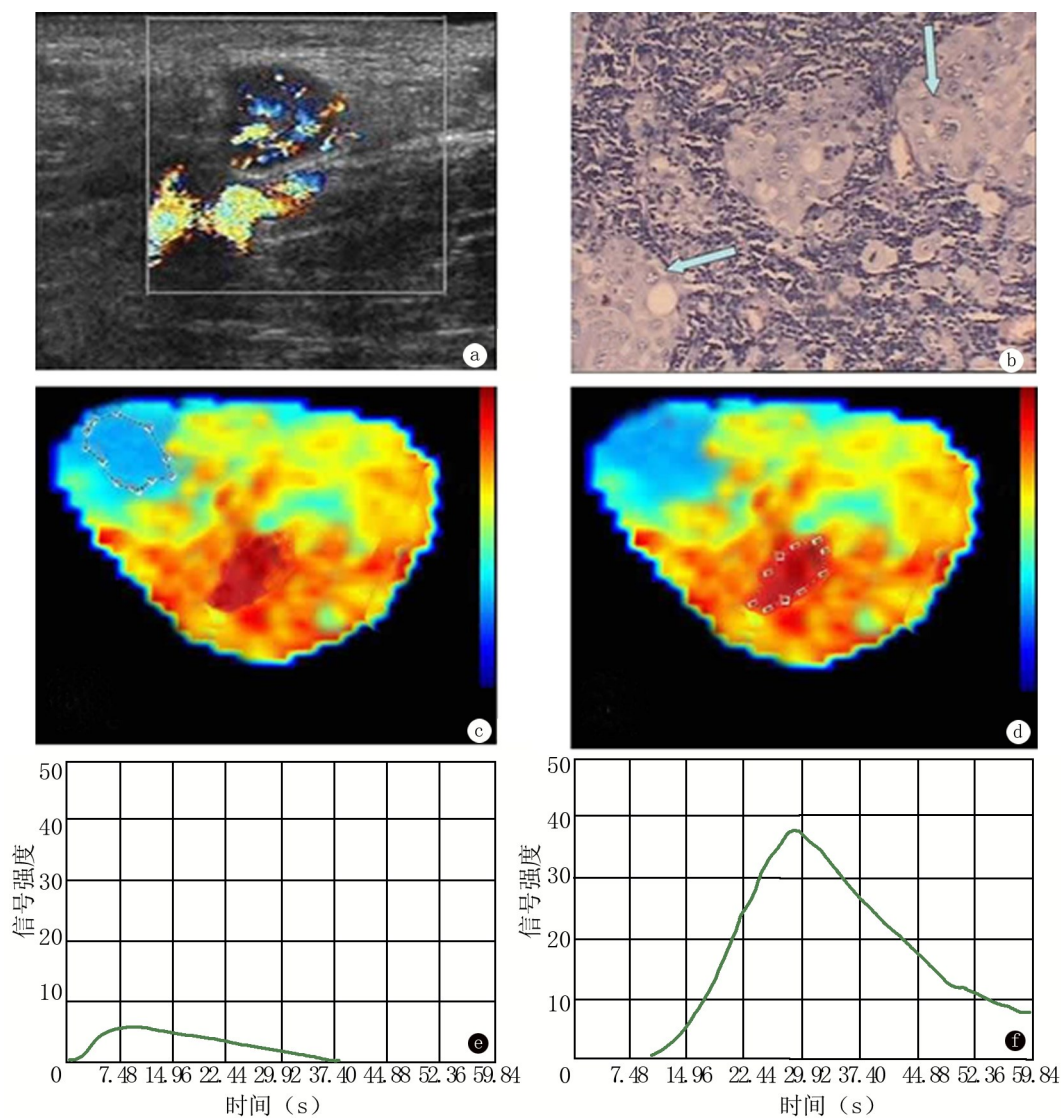
转移组略小于无转移组,但两组之间比较差异均无统计学意义(表 2)。高灌注区峰值强度与低灌注区峰值强度之差($SI_{\max} - SI_{\min}$)有转移组大于无转移组(图 2,3)。对 $SI_{\max} - SI_{\min}$ 做 ROC 曲线,曲线下面积为 0.86(图 4)。以 $SI_{\max} - SI_{\min}$ 值大于 28 为最佳临界点,鉴别的灵敏度、特异度、正确率、阳性似然比、阴性似然比和 Youden 指数分别为:93.3%、80.8%、88.7%、4.85、0.08、0.74。以 $SI_{\max} - SI_{\min}$ 为标准鉴别乳腺癌腋窝淋巴结有无转移的结果与病理检查结果的符合情况详见表 3。判定淋巴结有转移者为 93 例,其中 83 例经病理检查证实为乳腺癌。与病理检查结果符合率为 89.2%。10 例假阳性中 8 例为淋巴结内脂肪浸润伴反应性增生,2 例为非特异性慢性淋巴结炎;6 例假阴性为淋巴结周边仅见肿瘤微转移灶。

表 2 淋巴结转移组、无转移组超声造影到达时间、达峰时间、峰值强度及 $SI_{\max} - SI_{\min}$ 的比较

分组	到达时间(s)	达峰时间(s)	峰值强度	$SI_{\max} - SI_{\min}$
有转移组	11.6 ± 2.1	22.6 ± 11.3	34.9 ± 7.9	31.5 ± 7.2
无转移组	12.4 ± 3.4	26.1 ± 12.8	37.1 ± 9.4	16.4 ± 5.9
<i>t</i> 值	1.534	1.689	1.486	12.812
<i>P</i> 值	0.129	0.094	0.140	0.000

3 讨论

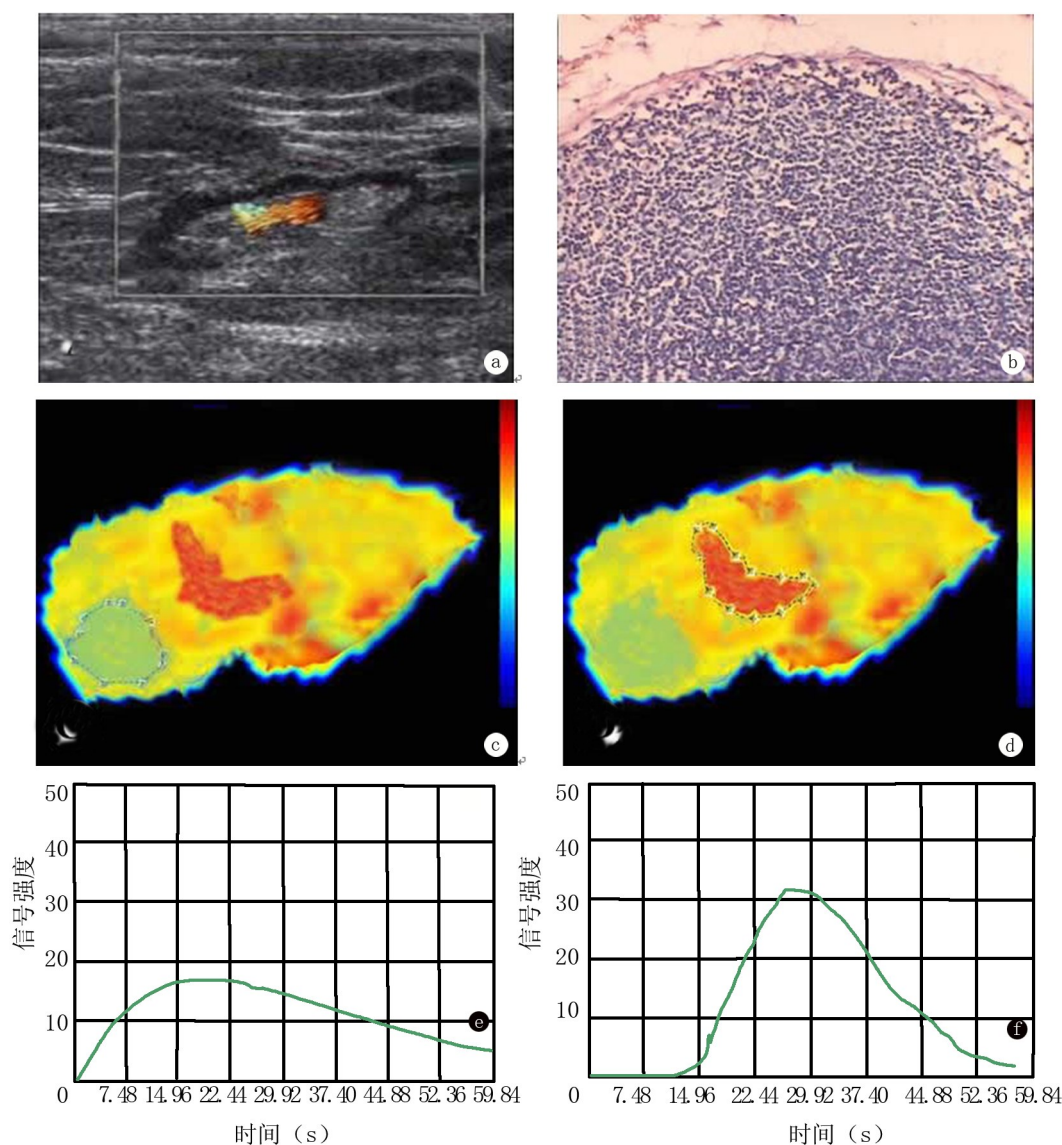
乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤。早期发现、早期治疗是提高乳腺癌治愈率的关键^[4]。乳腺肿瘤细胞可能通过两种途径发生淋巴结转移:第一种途径是肿瘤细胞通过血液循环到达淋巴结门的小动脉并在淋巴结中被捕获,随着血液中肿瘤细胞的增多,易导致毛细血管后微静脉癌栓形成,引起静脉回流受阻;另一种途径是肿瘤通过输入淋巴管侵入淋巴窦实现的,如果肿瘤细胞堵塞淋巴管系统,将导致淋巴循环障碍。目前,转移性淋巴结的定位方式有:(1)异硫蓝等蓝染法,但是切口不确定,染料较快进入非前哨淋巴结导致假阴性为其弊端;(2)采用 99 锝硫胶体等核素方式,但主要缺点是设备要求高,有放射性污染,如肿瘤与前哨淋巴结接近,易影响放射性对比造成漏诊。如何运用无创性影像学方法检出和判断腋窝有无转移淋巴结,从而提高保乳手术成功率且避免不必要的腋窝淋巴结清扫,是当前乳腺影像学研究的重要课题,同时也是当今衡量乳腺癌治疗水平的标准。第二代超声造影剂声诺维与红细胞具有相似的血流动力学特性,造影的全过程造影剂始终在血管内循环流动,可以作为指示剂反映局部组织微循环血流灌注的功能状态以及微血管灌注的空间分布差异^[5]。事实上,本课题先前的研究已经证实这一观点^[6]。笔者发现乳腺良性病灶超声造影时在时空分布中峰值强度、达峰时间均较一致,而乳腺恶性病灶超声造影时在空间上表现为峰值强度高低不等、时间上峰值时间长短不一。



- a: 常规超声显示淋巴结呈圆形, 皮质、髓质内血供丰富;
 b: 病理检查显示癌细胞密集, 淋巴细胞增生明显, 箭头示癌巢形成(HE 染色 $\times 40$);
 c: 超声造影灌注图中低灌注区的感兴趣区;
 d: 超声造影灌注图中高灌注区的感兴趣区;
 e: 低灌注区的时间-强度曲线分析;
 f: 高灌注区的时间-强度曲线分析。

图 2 腋窝淋巴结转移者的淋巴结常规超声、病理、造影参数成像图及时间强度曲线

QontraXt 分析软件将淋巴结实质内每个像素点的血流状况进行彩色编码, 用红至蓝多种颜色(色阶)来表达峰值强度在病灶内空间分布的异同: 红色区说明该病灶区造影剂灌注多, 而蓝色区域说明该区造影剂较少填充。 $SI_{\max} - SI_{\min}$ 为高灌注区与低灌注区的差值, 反映淋巴结实质内不同区域血流灌注的离散度, $SI_{\max} - SI_{\min}$ 增大, 说明这两个区域血流灌注量差别很大, SI_{\min} 为零时说明有灌注缺损区(即肿瘤坏死区); $SI_{\max} - SI_{\min}$ 差值缩小, 说明淋巴



- a: 常规超声检查显示淋巴结呈长椭圆形, 淋巴门区探及血流信号;
 b: 病理检查显示淋巴小结分布尚均匀, 淋巴滤泡增生、生发中心扩大(HE 染色 $\times 40$);
 c: 超声造影灌注图中低灌注区的感兴趣区;
 d: 超声造影灌注图中高灌注区的感兴趣区;
 e: 低灌注区的时间-强度曲线分析;
 f: 高灌注区的时间-强度曲线分析。

图 3 无腋窝淋巴结转移者的淋巴结常规超声、病理、造影参数成像图及时间强度曲线

结实质内每个像素点均匀灌注。本研究发现, 乳腺癌腋窝淋巴结转移癌患者淋巴结内 $SI_{\max} - SI_{\min}$ 明显大于淋巴结无转移组, 说明有转移组淋巴结内血流灌注的空间差异很大, 而无转移组淋巴结各个区域灌注较均匀一致。这可能是淋巴结转移癌的灌注速度和灌注量不仅受淋巴结内本身血管结构的影响, 同时受周边组织解剖因素影响的缘故^[7]。一方面, 肿瘤细胞分泌一种肿瘤血管生成因子, 可使肿瘤内形成大量的新生血管, 这些血管多迂曲杂乱, 结构异

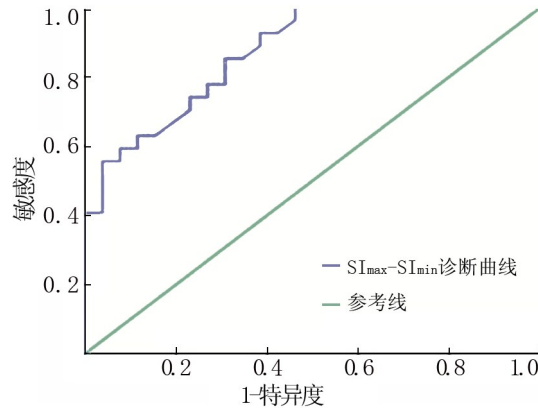


图 4 SI_{\max} - SI_{\min} 诊断乳腺癌腋窝淋巴结转移的受试者工作特征曲线

表 3 超声造影诊断结果与病理检查结果比较

超声造影	病理检查		合计
	阳性	阴性	
淋巴结转移组	83	10	93
无淋巴结转移组	6	42	48
合计	89	52	141

常,壁薄,缺少肌层,并易形成动静脉瘘^[8],因而易形成淋巴结皮质内的快速、高灌注血流;但另一方面,由于肿瘤细胞的克隆性增殖、淋巴循环受阻或静脉回流障碍,导致淋巴结实质压力增大,故在淋巴结内形成速度减慢、低灌注区域。而无转移组淋巴结,由于肿瘤细胞分泌一些炎症因子,导致淋巴结反应性增生,淋巴结内血管发生炎症反应,表现为正常血管的增生、增粗,大小较一致,分布均匀。因此,目测法观察淋巴结超声造影的增强模式时,可看到腋窝淋巴结无转移组与转移组增强模式不同;采用 QontraXt 时间-强度曲线法分析,可观察到 SI_{\max} - SI_{\min} 两组间差异有统计学意义,与 Rubalte-lli 等^[9]的报道一致。

另外,本研究发现淋巴结转移组与无转移组到达时间、达峰时间、峰值强度两组间差异无统计学意义。但另有研究者认为恶性淋巴结到达时间短于良性淋巴结^[10],可能是到达时间、达峰时间不仅与淋巴结实质本身的血管结构相关,而且与个体的体循环状态有关。而峰值强度与感兴趣区的大小、部位选择关系密切。

总之,应用淋巴结超声造影这一非侵袭性检查方法,可提供乳腺癌在活体情况下的多种诊断信息,在鉴别乳腺癌有无淋巴结转移、临床分期以及术前估计乳腺癌的分化增殖等方面发挥作用,为选择合理的手术方式、淋巴结清扫及新辅助化疗方案提供参考。但是,检查的最终目的是提高生存率,该研究的最终结果仍需生存率的资料来证实。

参考文献

- [1] Moritz J D, Ludwig A, Oestmann J W. Contrast-enhanced color Doppler sonography for evaluation of enlarged cervical lymph nodes in head and neck tumors. *AJR Am J Roentgenol*, 2000, 174: 1279—1284.
- [2] Greene F L, Page D L, Fleming I D, *et al*. *AJCC Cancer Sta-ging Manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag. 2002.
- [3] 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. *中华超声影像学杂志*, 2006, 15: 849—852.
- [4] 胡崇珠, 方志沂. 中国乳腺癌普查开展现状. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2007, 1: 177—179.
- [5] Keller M W, Segal S S, Kaul S, *et al*. The behavior of sonicated albumin microbubbles within the microcirculation: a basis for their use during myocardial contrast echocardiography. *Circ Res*, 1989, 65: 458—467.
- [6] 赵红佳, 董宝玮, 许荣, 等. 超声造影定量分析在乳腺肿瘤诊断中的应用价值. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2008, 2: 634—640.
- [7] Galie M, DOnofrio M, Montani M, *et al*. Tumor vessel compression hinders perfusion of ultrasonographic contrast agents. *Neoplasia*, 2005, 7: 528—536.
- [8] Less J R, Skalak T C, Sevic E M, *et al*. Microvascular architecture in a mammary carcinoma: branching patterns and vessel dimension. *Cancer Res*, 1991, 51: 265—273.
- [9] Rubaltelli L, Corradin S, Dorigo A, *et al*. Automated quantitative evaluation of lymph node perfusion on contrast-enhanced sonography. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 188: 977—983.
- [10] Zenk J, Bozzato A, Hornung J, *et al*. Neck lymph nodes: prediction by computer-assisted contrast medium analysis? *Ultrasound Med Biol*, 2007, 33: 246—253.

(收稿日期: 2009-01-16)

(本文编辑: 罗承丽)

林清萍, 欧阳秋芳, 赵红佳, 等. 超声造影对乳腺癌腋窝淋巴结转移的诊断价值[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2009, 3(2): 154—162.