

· 综述 ·

乳腺癌前哨淋巴结超声造影的研究进展

李艳 尹立雪

在乳腺癌进展及治疗过程中,对肿瘤引流区域淋巴结进行评价非常重要。前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)是第一个(站)接受原发肿瘤引流的淋巴结。通过对 SLN 的检查,可以预测区域转移信息,从而决定是否行区域淋巴结清除。应用染料法与核素法对 SLN 的定位和活检是乳腺外科领域在 20 世纪 90 年代的重要进展。随着医学影像技术的不断发展,超声造影已在临床乳腺癌诊断中发挥了重要作用,其独特的优势:实时、无创、无污染、操作简单、价格低廉,为临床探索 SLN 定位和性质判定提供了一种新的手段,具有好的发展潜力^[1]。现将该项技术在乳腺癌 SLN 诊断中的研究进展综述如下。

1 超声造影的基本原理

超声造影的基本原理是通过周围静脉注射粒径大小与红细胞相似的造影微泡(造影剂),使造影微泡随体循环进入全身组织,造影微泡具有较强的散射性并与周围血液形成高声阻抗差,使血液回声增强,达到良好的“血管显影”效果,同时利用造影微泡与人体组织不同的声学特性(非线性散射与线性散射),提高图像对比分辨率,达到诊断疾病的目的^[2]。

2 乳腺癌 SLN 超声造影剂

以 SonoVue 为代表的新型第二代超声造影剂是目前我国临床常用的一种超声造影剂。已有大量文献报道其应用于乳腺癌 SLN 的检测。该造影剂由意大利 Bracco 公司生产,为磷脂及聚乙二醇外壳包裹的六氟化硫(SF_6)微气泡,平均直径为 $2.5 \mu\text{m}$, SF_6 的体积分数为 $2 \sim 10 \mu\text{l/ml}$, 气泡数为 $5 \times 10^8/\text{ml}$ ^[3]。该造影剂溶解性低、稳定性高、弹性好、抗压能力强,在低声压下具有能产生特殊的非线性效应而不破裂的特点,在血管内停留的时间较长,半衰期约 15 min。Rubaltelli 等^[4]研究表明,静脉注射 SonoVue 通过肺部毛细血管网进

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2012.04.009

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30770564)

作者单位:637000 四川南充,川北医学院在读研究生(李艳);610072 成都,四川省医学科学院 四川省人民医院超声医学研究所,超声心脏生理学与生物力学四川省重点实验室(尹立雪)

通信作者:尹立雪, E-mail: yinlixue@yahoo.com

人体循环后,可以完整地观察淋巴结的血流灌注情况。采用超声低机械指数灰阶谐波显像技术,能够提高良恶性淋巴结的诊断率。造影前用彩色多普勒血流显像诊断恶性淋巴结的敏感性、特异性、准确性分别为 80%、76% 和 78%,使用 SonoVue 后,分别提高至 92%、93% 和 93%。

另一种新型的可应用于乳腺癌 SLN 检测的超声造影剂是 Sonazoid。该造影剂于 2007 年 1 月在日本首次生产并获批准临床应用,为可生物降解的脂类聚合物外膜包裹氟碳气体微泡,稳定性高,平均直径为 $2.4 \sim 3.4 \mu\text{m}$,较其他造影剂更小。该造影剂同时具有组织特异性的特点,注入体内后可选择性被机体内特异的组织细胞所摄取(如可被淋巴结、肝脏和脾脏内的网状内皮系统吞噬),从而改变这些组织的回声特性^[5]。当注入血管内随血流循环时(即为血管期),它们作为反射体可以增强血流的灰阶和多普勒回声信号,当注射后 $10 \sim 15 \text{ min}$ (即为延迟期),造影剂被特定组织细胞(如肝脏内的枯否氏细胞或淋巴结内的吞噬细胞等)摄取、黏附。如病变组织缺乏吞噬细胞或细胞功能障碍,不能保留造影剂,病变组织与正常组织就会形成显著的回声对比差异,呈现明显的充盈缺失,将微小肿瘤病灶衬托出来,从而提高鉴别正常与病变组织的能力和诊断特异性。在国外,应用 Sonazoid 进行 SLN 超声造影的研究主要集中在动物模型上。Goldberg 等^[6]分别在猪、狗、兔、猴的皮下和黏膜下以及肿瘤实质内注射超声造影剂 Sonazoid,结果表明 Sonazoid 可通过淋巴内皮细胞间隙或胞吞和胞吐作用,进入毛细淋巴管,回流至淋巴结,使毛细淋巴管、集合管及淋巴结清楚显示,且 Sonazoid 可被限制在 SLN 内不进入下一站淋巴结;该造影剂能用于各种动物模型的淋巴管和 SLN 的检测。

近年来,靶向超声造影剂的研究取得了显著进展。与普通微泡相比,它从分子水平识别并结合于病灶组织细胞,显著提高超声对早期病变的诊断能力。应用 L-选择素介导的靶向微泡造影剂与淋巴结血管内皮细胞特异性配体结合,从而实现淋巴结的靶向造影,极大提高了前哨淋巴结定性诊断的特异性及准确性^[7]。随着载药物、基因等新型造影剂的开发,超声造影已不局限于乳腺癌的诊断,在乳腺癌的治疗方面也有较大进展。利用靶向超声造影剂可将治疗所需的药物或基因包裹于微泡内或连接于微泡壁上输送到靶器官,通过机械和空化效应造成细胞膜通透性增加及声孔效应,产生非致死性细胞膜破坏,使细胞周围的大分子如微泡所载药物和基因进入细胞,被细胞捕获。但目前很多研究还处于实验阶段或仅用于动物模型中,尚不能应用于临床。

3 乳腺癌 SLN 超声造影成像技术

超声波与微气泡在体内的相互作用很复杂,新的超声造影成像技术是利用微气泡的 3 种散射形式即线型、非线性 and 瞬间散射,分别使组织中的造影剂

回声信号增强。其技术的共同点均为低机械指数 (mechanical index, MI) 和实时灰阶超声造影。在低 MI(0.1 ~ 0.2) 的情况下, 造影微气泡不易破裂, 持续时间较长, 能实时、动态地观察造影全过程, 能将基波抑制, 仅显示造影增强部分的灰阶图像, 显著提高了造影图像质量与造影效果。

目前应用于乳腺癌 SLN 的超声造影成像技术包括: 二次造影谐波成像, 能清楚显示血流的黑白对比增强图像, 抑制组织反射信号, 同时减少血管搏动产生的伪像和彩色溢出现象; 反相脉冲谐波成像, 是二次谐波成像的延伸技术, 二维图像质量好, 检测谐波信号更敏感, 增加了造影剂的灵敏性和饱和度^[8-9]; 相干对比成像 (coherent contrast image, CCI), 具有较高的帧频和动态范围, 在接收回波信号振幅信息的同时接收声波的相位信息, 可获得优质的二维图像。此外, 它在保持高帧频的同时使微泡破坏程度降到最低, 最大限度的丰富了图像信息, 获得鲜明的造影效果^[10]。同时还有对比脉冲序列造影成像、低声压实时造影匹配成像等。上述技术的不同特点, 为超声乳腺癌前哨淋巴结造影提供了不同角度的观测信息。

4 超声造影定位检测 SLN 方法

应用超声造影剂定位检测乳腺癌 SLN 的方法有: 静脉注射、乳晕下、肿瘤周围皮下或皮内、肿瘤内注射等。目前, 临床常用的方法为肿瘤周围皮下或皮内注射, 但最佳注射部位尚存在争议。有研究发现皮肤的浅表淋巴网密度较大, 皮内或皮下注射较肿瘤实质内注射更易发现 SLN^[11]。其可能的机制是, 注射造影剂至肿瘤周围皮下, 增加了局部压力, 把造影剂推入淋巴管, 并且增加了造影剂的移动速度。也有研究显示: 乳腺的淋巴引流源于乳晕下的毛细淋巴管, 乳晕下注射较瘤体周围注射简单, 检出率高且适合各种不同部位的肿瘤^[12]。洪玉蓉等^[13]证实, 经肘前静脉团注造影剂, 采用实时灰阶谐波超声成像模式亦可清楚观察淋巴结及淋巴管内造影剂微泡的走行及分布, 诊断良恶性淋巴结的敏感度为 87%, 特异度为 93%, 准确率为 89%。

5 乳腺癌 SLN 超声评价标准

5.1 二维灰阶超声成像

应用二维灰阶超声对淋巴结纵横比、边界、内部回声、淋巴门、淋巴结皮质进行观察, 为淋巴结的良恶性鉴别提供辅助信息。在同一切面上淋巴结的纵横比 (L/T) > 2 是正常淋巴结的超声表现, 恶性淋巴结 $L/T < 2$ 。淋巴门可分为 3 种类型^[14]: (1) 宽阔型, 淋巴门形态与淋巴结一致, 在长轴切面呈椭圆形; (2) 狭窄型, 淋巴门呈裂缝样改变; (3) 缺少型, 淋巴结中心的高回声带消失。恶性肿瘤较早侵犯淋巴门部髓质, 致使转移性淋巴结内部结构破坏, 淋巴门多

呈狭窄型或缺少型。淋巴结皮质也可分为 3 种类型^[15]: (1) 狭窄型, 长轴切面上最宽处的皮质厚度小于淋巴门直径的 $1/2$; (2) 向心性宽阔型, 皮质厚度大于淋巴门直径的 $1/2$; (3) 偏心性宽阔型, 一端的皮质厚度至少是另一端的两倍。良性淋巴结的皮质多呈向心性增宽, 恶性淋巴结的皮质有特征性的偏心性增宽。良性淋巴结内部回声均匀, 恶性淋巴结内部回声不均匀, 可有强回声点或液性暗区^[16]。

5.2 彩色多普勒与能量多普勒血流成像

应用彩色多普勒血流显像(color Doppler flow imaging, CDFI)与能量多普勒血流显像(power Doppler flow imaging, PDI)结合超声造影对淋巴结血流进行观察和分析可为临床提供更为完善的诊断信息。应用 CDFI 可将造影剂增强的淋巴管和其他条状强回声鉴别开来, 在灰阶谐波声像图上可观察到淋巴管再充盈过程。PDI 不受血流方向和声束角度的影响, 可显示更小的血管和更低速的血流, 具有更好的血流敏感性和血管连续性, 对淋巴结内血流分布形式及其灌注特点显示更为精确。Tschammler 等^[17]把恶性淋巴结的血管结构特征归纳为血管移位、血管逆行、局灶性无灌注和边缘血管, 具备这四项恶性血管标准之一者可判定为恶性淋巴结。也有学者将淋巴结内血流的分布形式分为 3 种类型^[18]: (1) 淋巴门型, 血流信号沿淋巴门分布; (2) 中心型, 血流分布在无淋巴门的淋巴结中心; (3) 周边型, 血流信号位于淋巴结周边部, 而淋巴门无血流信号。转移性淋巴结的血流信号主要为周边型, 这是淋巴结的中心部位发生坏死和角化的缘故^[19]。

5.3 超声造影成像

超声造影能实时显示造影剂在淋巴管和 SLN 的灌注过程, 通过半定量判断和分析淋巴结的灌注特征来诊断 SLN。洪玉蓉等^[13]采用实时目测法观察淋巴结灰阶超声造影的增强模式, 将其分为 3 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。并把不均匀性增强和无增强定为恶性, 均匀性增强定为良性。

超声造影定量检测技术是目前国内竞相开展的新技术之一。应用 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, 再通过软件分析淋巴结感兴趣区(ROI)在到达时间(AT)、峰值时间(TTP)、峰值强度(PI)、速度参数(β)等观察指标所表现的不同时间-曲线形态, 以反映淋巴结血流灌注状态^[20]。最新研究表明, 乳腺癌腋窝转移淋巴结内血流灌注的空间差异很大, 无转移组淋巴结各个区域灌注较均匀一致^[21]。恶性淋巴结的超声造影剂到达时间短于良性淋巴结。到达时间、峰值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^[22]。

郑元义等^[23]应用 DFY-Ⅱ 型超声图像定量分析诊断仪,对超声图像进行灰阶(GS)、分贝(dB)值测定,同时软件自动对感兴趣区距离、面积和周长进行测量,对各种彩色图像进行分析,通过对能量图定量,来获得更多淋巴结功能图像信息,对淋巴结病理改变进行辨别。应用超声造影定量分析评价淋巴结的血流灌注,有助于鉴别良恶性淋巴结,对治疗方案的制订有着重要意义。

6 结语

综上所述,超声造影技术对乳腺癌前哨淋巴结的诊断具有较高的敏感度和特异度,可以无创且正确识别 SLN,并可实时显示造影剂从肿瘤至淋巴管流注到前哨淋巴结的全过程,且具有显示淋巴结内转移灶的潜在能力。结合二维声像图特征,彩色多普勒及能量多普勒对淋巴结内血流形态及分布规律的观察,能对淋巴结的定性及鉴别提供更准确的信息。但目前判断 SLN 是否转移仍以病理检查为标准,超声造影诊断 SLN 的转移尚存在诸多问题,需要进一步加以探索 and 解决:(1)探讨不同注射方法对 SLN 超声造影成像结果的影响;(2)提高淋巴结微转移的超声检测技术水平;(3)研发纳米级靶向微泡造影剂;(4)需进行大宗临床研究,并制定较完善的 SLN 超声造影量化评价诊断标准。总之,随着研究的深入和临床多中心研究的开展,超声造影诊断乳腺癌前哨淋巴结的特异性和准确性将不断提高,且有望应用于临床。

【关键词】 超声检查;造影剂;前哨淋巴结;乳腺肿瘤

【中图分类号】 R445.1 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Yu Y, Liu JB, Yin LX. Application progress of lymphography in oncology[J]. Front Med Chin, 2009, 3(1):13-19.
- [2] 刘吉斌,王金锐. 超声造影显像[M]. 北京:科学技术文献出版社,2010:30-32.
- [3] Dindyal S, Kyriakides C. Ultrasound microbubble contrast and current clinical applications[J]. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov, 2011, 6(1):27-41.
- [4] Rubaltelli L, Khadivi Y, Tregnaghi A, et al. Evaluation of lymph node perfusion using continuous mode harmonic ultrasonography with a second-generation contrast agent[J]. J Ultrasound Med, 2004, 23(6):829-836.
- [5] Kudo M. Sonazoid-enhanced ultrasound in the diagnosis and treatment of hepatic tumors[J]. J Med Ultrasound, 2008, 16(2):130-139.
- [6] Goldberg BB. Contrast enhanced sonographic imaging of lymphatic channels and sentinel lymph nodes[J]. Ultrasound Med, 2005, 24(7):953-965.
- [7] Hauff P, Reinhardt M, Briel A, et al. Molecular targeting of lymph nodes with L-selection ligand-specific US contrast agent; a feasibility study in mice and dogs[J]. Radiology, 2004, 231(3):667-673.
- [8] Verbeek XA, Ledoux LA, Williges JM, et al. Experimental investigation of the pulse inversion technique for imaging ultrasound contrast agents[J]. J Acoust Soc Am, 2000, 107(4):228-229.
- [9] Kim AY, Choi BI, Kim TK, et al. Comparison of contrast-enhanced fundamental imaging second harmonic imaging and pulse-inversion harmonic imaging[J]. Invest Radiol, 2001, 36(10):582-588.

- [10] D'Onofrio M, Faccioli N, Malagò R, et al. Standardize and compare contrast-enhanced ultrasonographic digital images obtained with different technologies: how to overcome the subjectivity[J]. J Digit Imaging, 2007, 20(3):256-262.
- [11] 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]. J Ultrasound Med, 2010, 29(12):1699-1704.
- [12] Klimberg VS, Rubio IT, Henry R. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node[J]. Ann Surg, 1999, 229(6):860-864.
- [13] 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, 15(11):849-852.
- [14] Ayata Z, Apaydin M, Varer M, et al. Differential diagnosis in cervical lymphadenopathies: efficacy of B-mode, color and power Doppler ultrasonography[J]. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg, 2009, 19(4):173-178.
- [15] Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer; *in vitro* sonographic study[J]. AJR Am J Roentgenol, 2008, 191(3):646-652.
- [16] Wang YB, Zhang H, Gao W, et al. Evaluation of the ultrasonographic features of axillary lymph node metastasis in breast cancer[J]. Chin J Oncol, 2006, 28(1):65-69.
- [17] Tscharrmmler A, Gunzer U, Reinhart E, et al. The diagnostic assessment of enlarged lymph nodes by the qualitative and semiquantitative evaluation of lymph node perfusion with color-coded duplex sonography[J]. Rofo, 1991, 154(4):414-418.
- [18] Ahuja AT, Ying M. Evaluation of cervical lymph node vascularity: a comparison of colour Doppler, power Doppler and 3-D power Doppler sonography[J]. Ultrasound Med Biol, 2004, 30(12):1557-1564.
- [19] Nyman HT, Kristensen AT, Skovgaard IM, et al. Characterization of normal and abnormal canine superficial lymph nodes using gray-scale B-mode, color flow mapping, power, and spectral Doppler ultrasonography: a multivariate study[J]. Vet Radiol Ultrasound, 2005, 46(5):404-410.
- [20] Yu M, Liu Q, Song HP. Clinical application of contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of superficial lymphadenopathy [J]. J Ultrasound Med, 2010, 29(5):735-740.
- [21] Zhao H, Xu R, Ouyang Q, et al. Contrast-enhanced ultrasound is helpful in the differentiation of malignant and benign breast lesions[J]. Eur J Radiol, 2010, 73(2):288-293.
- [22] Zenk J, Bozzato A, Hornung J, et al. Neck lymph nodes: prediction by Computer-assisted contrast medium analysis[J]. Ultrasound Med Biol, 2007, 33(2):246-253.
- [23] 郑元义, 王志刚, 冉海涛, 等. DFY-II 型超声图像定量分析诊断仪的设计及应用[J]. 临床超声医学杂志, 2005, 7(5):338-340.

(收稿日期:2011-04-11)

(本文编辑:罗承丽)

李艳, 尹立雪. 乳腺癌前哨淋巴结超声造影的研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2012, 6(4):416-421.