



· 综述 ·

# 乳腺癌新辅助治疗后的腋窝管理及前哨淋巴结诊治的优化

钟佳倩, 李家平, 谢晓燕, 郑艳玲

中山大学附属第一医院超声医学科, 广东 广州 510080

[摘要] 乳腺癌患者新辅助治疗 (neoadjuvant therapy, NAT) 后的腋窝管理正在优化, 目前针对腋窝淋巴结 (axillary lymph node, ALN) 状态的评估, 前哨淋巴结活检 (sentinel lymph node biopsy, SLNB) 已经成为重要手段, 尤其是在初始临床ALN阴性 (clinically negative ALN, cN0) 的早期乳腺癌患者中, 可以替代传统的ALN清扫 (ALN dissection, ALND), 减少不必要的手术风险和并发症, 但是SLNB在初始临床ALN阳性 (clinically positive ALN, cN<sup>+</sup>) 的乳腺癌患者NAT后的应用上存在着一些假阴性率 (false negative rate, FNR) 及差异。通过切除≥3个SLN、使用双重示踪剂 (如放射性核素联合蓝染料) 或结合免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 进行病理学评估, 可将其FNR显著降低至可接受范围 (4.9%~9.1%), 并且发展出多种优化方案如放射性碘粒子标记ALN (marking ALN with radioactive iodine, MARI)、靶向腋窝清扫 (targeted axillary dissection, TAD)、放射性碘粒子标记联合SLNB (radioactive iodine seed placement in the axilla with SLNB, RISAS), 均表现出低FNR。不仅如此, 非侵入性影像技术如正电子发射计算机断层成像 (positron emission tomography and computed tomography, PET/CT)、磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)、常规超声及超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 都可以用于评估NAT后的腋窝反应, 其诊断效能各异。本文对近年来cN<sup>+</sup>的乳腺癌患者NAT后的腋窝管理及SLNB诊治优化的相关研究进行总结。

[关键词] 乳腺癌; 前哨淋巴结; 新辅助治疗; 腋窝手术; 假阴性率

中图分类号: R737.9 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.09.009

基金项目: 无。

利益冲突: 作者声明无利益冲突。

伦理批件: 不需要。

知情同意: 不需要。

引用本文: 钟佳倩, 李家平, 谢晓燕, 等. 乳腺癌新辅助治疗后的腋窝管理及前哨淋巴结诊治的优化 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(9): 884-892.

Funding: no.

Conflicts of interest: authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: ZHONG J Q, LI J P, XIE X Y, et al. Axillary management after neoadjuvant therapy for breast cancer and optimization of sentinel lymph node diagnosis and treatment [J]. China Oncol, 2025, 35(9): 884-892.

**Axillary management after neoadjuvant therapy for breast cancer and optimization of sentinel lymph node diagnosis and treatment** ZHONG Jiaqian, LI Jiaping, XIE Xiaoyan, ZHENG Yanling (Department of Ultrasound, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China)

Correspondence to: ZHENG Yanling Email: zhyanl@mail.sysu.edu.cn

[Abstract] The axillary management of breast cancer patients after neoadjuvant therapy (NAT) is undergoing optimization. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) has become an important means for evaluating the status of axillary lymph node (ALN), especially in early-stage breast cancer patients with initially clinically negative ALN (cN0), where it can replace traditional ALN dissection (ALND) to reduce unnecessary surgical risks and complications. However, SLNB has some limitations in terms of false negative rate (FNR) and variability when applied to breast cancer patients with initially clinically positive ALN (cN<sup>+</sup>) after NAT. By removing ≥3 SLN, using dual tracers (such as radioactive isotopes combined with blue dye), and conducting pathological assessment in combination with immunohistochemistry (IHC), the FNR can be significantly reduced to an acceptable range (4.9%-9.1%). Moreover, various optimization schemes have been developed, such as marking ALN with radioactive iodine (MARI), targeted axillary dissection (TAD), and radioactive iodine seed placement in the axilla with SLNB (RISAS), all of which demonstrate low FNR. Not only that, non-invasive imaging techniques such as positron emission tomography and computed tomography (PET/CT), magnetic resonance imaging (MRI), conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) can all be used to evaluate the axillary response after NAT, with varying diagnostic efficacies. This article summarized recent studies on the optimization of

axillary management and SLNB diagnosis and treatment for breast cancer patients with cN<sup>+</sup> after NAT.

[ **Key words** ] Breast cancer; Sentinel lymph node; Neoadjuvant therapy; Axillary surgery; False negative rate

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，其发病率位居女性全部恶性肿瘤的首位<sup>[1]</sup>。目前，新辅助治疗（neoadjuvant therapy, NAT）已经成为乳腺癌多种治疗方式中必不可少的一部分，它是指对于未发现远处转移的初治乳腺癌患者，在计划中的手术治疗或手术加放射治疗的局部治疗前进行的全身系统性治疗<sup>[2]</sup>。NAT可以缩小原发肿瘤体积，将不可手术的乳腺癌转变为可以手术的乳腺癌，或使乳腺癌原发病灶降期以提高保乳率，除此之外，NAT还可以使转移的区域腋窝淋巴结（axillary lymph node, ALN）降期，从而降低腋窝手术的程度及减少ALN清扫（ALN dissection, ALND）所带来的相关风险<sup>[3]</sup>。前哨淋巴结（sentinel lymph node, SLN）是接受原发肿瘤淋巴引流的第1个或第1组淋巴结，当乳腺癌患者SLN未发生转移时，其余淋巴结发生转移的概率极低。SLN活检（SLN biopsy, SLNB）目前已经被广泛接受为初始临床ALN阴性（clinically negative ALN, cN0）乳腺癌患者ALND的替代方法，并且这类患者若进行NAT，在NAT后进行的准确率也是可以接受的。一项随机效应meta分析<sup>[4]</sup>估计总体假阴性率（false negative rate, FNR）为7%。然而，对于最初诊断为初始临床ALN阳性（clinically positive ALN, cN<sup>+</sup>）乳腺癌的患者，在NAT后实施SLNB受到质疑，因为多项研究<sup>[5-8]</sup>显示，SLNB的FNR为8%~40%。因此本文对近年来cN<sup>+</sup>乳腺癌NAT后的腋窝手术选择及SLNB在其中的应用并如何降低其FNR进行总结。

## 1 cN<sup>+</sup>乳腺癌NAT后行SLNB产生FNR的原因

乳腺癌NAT后行SLNB产生FNR的原因主要包括：①手术者对SLNB技术的掌握程度和手术技术是影响FNR的重要因素，例如，术中切除的SLN数量会影响SLNB的FNR，一项meta分析<sup>[9]</sup>显示，在切除1个SLN时合并FNR估计为23%，在切除2个SLN时为6%，而切除不少于3个SLN时为7%。②癌灶的大小、位置和临床分期特征也会影响SLNB的结果，例如，NSABP B-32试验<sup>[10]</sup>显示，乳腺癌灶位于中央区时的FNR为5.5%，位于内侧区域的FNR为9.1%，位于外侧区域的FNR为11.8%。除此之外，初始淋巴结分期也很重要，如N1、N2和N3期的FNR的综合估计分别为14%、10%和6%，可能是因为淋巴结分期越

高，表示淋巴转移越严重，假阴性结果的可能性越低。③NAT可能会改变淋巴系统的解剖结构，导致淋巴回流受阻，从而使术中找到的SLN并非真正的SLN，从而使SLNB产生一定的FNR。④不同分子亚型乳腺癌对不同的NAT方案的反应各不相同，从而影响FNR<sup>[11]</sup>。cN<sup>+</sup>乳腺癌NAT后淋巴结的病理学完全缓解（pathologic complete response, pCR）率从激素受体阳性（hormone receptor positive, HR<sup>+</sup>）/人表皮生长因子受体2阴性（human epidermal growth factor receptor 2 negative, HER2<sup>-</sup>）乳腺癌患者的<20%到HER2<sup>+</sup>及三阴性乳腺癌患者的60%~70%，使得HER2<sup>+</sup>和三阴性乳腺癌患者的FNR显著降低。

上述原因是比较常见的，还有当ALN出现跳跃性转移时，也会导致SLNB的FNR升高，但跳跃性转移在乳腺癌患者中出现的比较少，NAT后仅占1.2%<sup>[12]</sup>。

## 2 cN<sup>+</sup>乳腺癌患者NAT后腋窝手术的选择

### 2.1 cN<sup>+</sup>乳腺癌患者在NAT后转变为cN0

正因为上述FNR的差异性，SLNB在这类患者中的使用受到限制。因此在这类患者中，SLNB的FNR问题需要得到解决，目前，已经出现了很多方法来帮助降低其FNR。同时，也逐渐发展出其他的腋窝手术：

(1)放射性碘粒子标记ALN（marking ALN with radioactive iodine, MARI）<sup>[13]</sup>：在NAT前用碘粒子标记最大的肿瘤阳性ALN，并在NAT后选择性切除和评估。MARI手术是第1个被提议作为SLNB替代方案的微创手术，用于cN<sup>+</sup>患者NAT后的腋窝分期。其在一项有95例患者参与的单中心试验<sup>[14]</sup>中得到验证，这项研究报告显示，FNR有所改善，为7%，识别率为97%，但阴性预测值较差，为83.3%，即6例MARI阴性的患者中，有1例残留了腋窝病灶。因此，与SLNB一样，MARI作为独立程序的准确率似乎不足以安全地替代ALND。随后，便出现基于MARI而开发出的相关腋窝治疗算法<sup>[15]</sup>，即把MARI程序的结果（ypMARI-neg或ypMARI-pos）与通过氟脱氧葡萄糖（fluorodeoxyglucose, FDG）-正电子发射计算机断层成像（positron emission tomography and computed tomography, PET/CT）扫描确定新辅助系统性治疗（neoadjuvant systemic therapy, NST）之前小于4个或大于等

于4个肿瘤阳性ALN (cALN $<$ 4或cALN $\geq$ 4)的情况相结合, 有研究<sup>[16]</sup>根据其治疗算法的结果决定后续的腋窝治疗方法, 分为3类: 不进一步处理 (cALN $<$ 4且ypMARI-neg), 腋窝放射治疗 (cALN $<$ 4且ypMARI-pos或cALN $\geq$ 4且ypMARI-neg), 以及ALND和腋窝放射治疗 (cALN $\geq$ 4且ypMARI-pos), 结果显示, 在这些cN<sup>+</sup>乳腺癌患者中, 根据该算法在NST后进行量身定制的降级腋窝治疗是安全的, ALND减少80%, 而且3年腋窝无复发生存率和区域无复发生存率分别达到98%和96%。

(2) 靶向腋窝清扫 (targeted axillary dissection, TAD)<sup>[17-19]</sup>: 切除经影像引导下被夹子标记且组织学证实的阳性ALN和所有SLN, FNR为5%~6%。在Z1071试验<sup>[6]</sup>中, 要求一部分患者在NST之前将1个夹子放置在阳性淋巴结中, 该试验方案不要求外科医师在手术时选择性地瞄准和切除被夹住的淋巴结, 但鼓励外科医师和病理学医师记录被剪断的淋巴结是否位于SLNB或ALND标本中, 在170例淋巴结被夹住的患者中, 有141例患者记录了被标记夹定位的淋巴结的位置: 75.9%在SLNB标本中, 24.1%在ALND标本中, 表明在手术时将夹闭的淋巴结与SLN一起移除可能会提高SLNB的准确率, 并且如果用作独立程序, 可能会克服SLNB或MARI相关的缺点。有研究<sup>[20]</sup>设计部分NAT后变成ypN0的cN1乳腺癌患者进行SLNB或TAD, 部分进行ALND, 后将这两队列的肿瘤结果作比较, 结果显示, TAD组的3年无复发生存率为94.9%, ALND组为90.6%, 与接受ALND的队列相比, 只接受TAD治疗与较差的无复发生存率无关 [风险比 (hazard ratio, HR) =0.42,  $P=0.07$ ]。上述结果提示TAD是cN1期患者NAT后可接受的腋窝分期程序。

(3) 放射性碘粒子标记联合SLNB (radioactive iodine seed placement in the axilla with SLNB, RISAS)<sup>[16, 21]</sup>: 结合SLNB和MARI的程序, FNR为3.5%。相较于ALND而言, 虽然SLNB、TAD和MARI这些腋窝分期程序的侵入性较小, 但是可能无法完全检测出对化疗耐药的腋窝残留病变, 目前还不清楚这是否会影响预后。所以, 能够替代ALND的首选手术应该是遗漏残留腋窝疾病风险最低的手术, 即假阴性结果数量尽可能的少。之前已有研究<sup>[22]</sup>推测对于腋窝分期, RISAS不劣于ALND, 并且优于单独的SLNB和MARI手术。因此出现了关于RISAS对NAT后cN<sup>+</sup>

乳腺癌患者腋窝分期的诊断准确率的研究<sup>[21]</sup>, 结果显示, RISAS的识别率为94.1%, FNR为3.5%, 阴性预测值为92.8%, 均优于单独SLNB或单独MARI, 提示RISAS可能是cN<sup>+</sup>乳腺癌患者NAT后腋窝分期最准确的微创手术。

## 2.2 临床淋巴结阳性乳腺癌和NAT后残留淋巴结

针对NAT后仍残留淋巴结的乳腺癌患者, ALND仍然是推荐的腋窝外科手术方式, 尽管关于其肿瘤结果的证据有限<sup>[23]</sup>, 但是临床医师正逐渐接受尽量豁免ALND。乳腺癌初始淋巴结阳性的患者在经过NAT后淋巴结若依旧残留病灶, 其负荷可以分为:

① 孤立肿瘤细胞 (isolated tumor cell, ITC): 淋巴结中的肿瘤病灶直径 $\leq$ 0.2 mm或单张切片中分散不融合的肿瘤细胞数量 $<$ 200个; ② 微转移: 肿瘤转移灶最大径 $>$ 0.2 mm, 但不超过2 mm; ③ 宏转移: 肿瘤转移灶最大径 $>$ 2 mm。额外的腋窝阳性淋巴结的概率似乎与残留淋巴结病灶的类型有关<sup>[24]</sup>, 如近期发布的指南<sup>[25]</sup>表明, SLN内残留病灶为ITC时, 其非SLN阳性率 $<$ 8%; 若为微转移时, 其非SLN阳性率为13%~20%; 若为宏转移时, 其非SLN阳性率约30%, 提示临床上需采取更加差异化的腋窝管理方法。

### 2.2.1 ITC和微转移

根据美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 第8版乳腺癌分期<sup>[26]</sup>, NAT后淋巴结内残余ITC记录为ypN0 (i+)期, 微转移记录为ypN1mi期。有研究<sup>[27]</sup>显示, NAT后SLN内残留微转移患者的无复发生存率相较于淋巴结阴性的患者更差, 然而, 其他研究<sup>[28]</sup>结果并非如此, 其结果显示, NAT后淋巴结内有ITC或微转移患者的预后与淋巴结阴性患者的类似。Houvenaeghel等<sup>[29]</sup>研究显示, NAT后出现SLN微转移患者的额外淋巴结转移风险为10.3% (22/214), 而SLN内ITC患者出现其他淋巴结转移风险为6.1% (2/33), 两者并无显著差异, 所以NAT后淋巴结内ITC不应该成为被低估的癌负荷。目前有研究<sup>[30]</sup>分析单一机构和基于大群体队列NAT后淋巴结内残留ITC和微转移对患者的复发和生存结果的影响, ypN0-3期患者均纳入, 观察结局为局部区域无复发生存率、无病生存率 (disease-free survival, DFS) 和总生存率 (overall survival, OS), 结果显示, 单一机构ypN0期疾病患者的5年局部区域无复发生存率为95.7% (95% CI: 93.2%~97.2%),

ITC患者 (95.2%, 95% CI: 70.7%~99.3%) 与微转移患者 (96.6%, 95% CI: 87.0%~99.1%) 的比率相似。残余淋巴结的增加与乳腺癌复发率升高相关, 5年DFS估计值从ypN0期的88.4%降至ypN0 (i+) 期的73.5%、ypN1mi期的74.7%。在大群体队列中, 残余淋巴结与显著较差的5年OS相关, 从ypN0期的88.9%降至ypN0 (i+) 期的82.8%、ypN1mi期的79.5%。因此, 在乳腺癌NAT后淋巴结内残留ITC或微转移患者中, 仍推荐进行ALND。

### 2.2.2 宏转移

NAT后淋巴结内残留病灶为宏转移时, AJCC第8版乳腺癌分期中将其病灶大小及存在这类情况的淋巴结数量结合分类为ypN1期 (1~3个淋巴结)、ypN2-3期 ( $\geq 4$ 个淋巴结)。宏转移患者的非SLN出现阳性的数量为1~15个, 微转移为1~8个, 差异有统计学意义 ( $P=0.03$ )<sup>[31]</sup>, 表明宏转移患者出现其他淋巴结转移的风险更高, 推荐这类患者进行ALND。目前有三项随机对照试验 (Alliance A011202试验、ADARNAT试验和OPBC-03/TAXIS试验) 正在调查腋窝放射治疗在NAT后SLN残留剩余病灶的患者中是否不劣于ALND。

## 3 降低cN<sup>+</sup>患者NAT后ypN0期SLNB的FNR

### 3.1 SLN的切除数量及SLNB使用的标记方法

多项试验 (SENTINA<sup>[8]</sup>、ACOSOG Z1071<sup>[6]</sup>、GANE A 2<sup>[32]</sup>、SN FNAC<sup>[7]</sup>) 表明, 在接受NAT治疗的cN1乳腺癌患者中, SLNB的总体FNR为8.4%~14.2%, 但通过使用双重示踪剂、切除 $\geq 3$ 个SLN和 (或) 利用免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 分析进行淋巴结评估, 可以将FNR降低至可接受范围 (4.9%~9.1%)。

一项meta分析<sup>[33]</sup>显示, 汇总SLNB的FNR估计为20%, 当切除1个SLN时FNR为19.2%, 切除2个SLN时为6%, 切除3个或更多SLN时为8%。

除了切除更多识别的淋巴结有利于降低SLNB的FNR, 示踪剂的组合也有类似作用, 一项meta分析<sup>[34]</sup>涉及7项研究, 这7项研究均分析了NAT后SLNB的单示踪剂和双示踪剂的FNR, 结果显示, 单示踪剂的FNR综合估计值为20% (95% CI: 13%~29%), 而双示踪剂的FNR综合估计值为13% (95% CI: 8%~19%)。

一般来说, IHC分析在乳腺癌的SLN的病理学检查中并不常规进行, 但SN FNAC试验<sup>[7]</sup>显示, 通过使用强制性IHC进行SLN评估可以

实现低FNR, 在该项研究中, 如果ITC簇被视为阴性, 则NAT后SLNB的FNR上升至13.3%, 相比之下, 如果ITC、微转移和宏转移均被认为是阳性, 则FNR下降至8.4%。ACOSOG Z1071试验<sup>[6]</sup>也得到了类似的结果。使用IHC进行SLN评估似乎是降低SLNB FNR的可行替代方案, 此前有meta分析<sup>[35]</sup>曾描述过类似的结果。

### 3.2 影像学评估

一项用于评估NAT后腋窝反应的非侵入性影像的meta分析<sup>[36]</sup>表明, 乳腺磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 和PET/CT目前均被应用于临床, 但准确识别淋巴结剩余病灶的能力有限 (图1)。

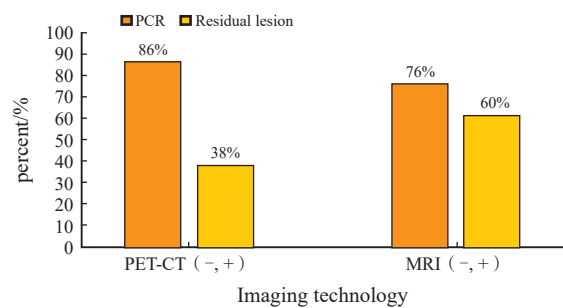


图1 代谢成像 (PET/CT) 与解剖成像 (MRI) 的互补性与局限性

Fig. 1 The complementarity and limitations of metabolic imaging (PET/CT) and anatomical imaging (MRI)

The high FNR (62%) of PET/CT is due to insufficient metabolic resolution; Insufficient coverage of the axilla on MRI may lead to a difference in FNR (40%).

### 3.2.1 PET/CT

上述meta分析<sup>[36]</sup>表明, NST后的全身<sup>18</sup>F-FDG PET/CT显示, PET/CT阳性患者38%有残留ALN病变, PET/CT阴性患者86%有腋窝pCR, 且FNR高达62%。PET/CT的高FNR可以解释为其检测FDG摄取的小残留ALN的能力有限。单光子发射计算机断层成像/CT (single photon emission computed tomography/CT, SPECT/CT)<sup>[37]</sup>将SPECT扫描淋巴闪烁成像数据与CT相结合, 与平面淋巴闪烁成像相比, 提高了诊断准确率, 并且追踪SLN具有更好的可视化和定位效果。有研究<sup>[38]</sup>将NAT前PET/CT所示异常摄取的ALN与NAT后SPECT-CT示踪的SLN进行比较, 观察淋巴结是否具有的一致性, 结果显示, 在NAT后, 只有71%的病例在基线PET/CT中至少发现1个热淋巴结为SLN, 提示诊断时的热淋巴结与NAT后发现的SLN之间的不一致率很高, 突显了在NAT前标记经病理学检查证实的淋巴结并将其与SLN一起去除的重要性。NAT后SPECT/CT淋巴闪烁扫描图像与基线PET/CT所提示的异常淋巴结的比

较可能有助于识别SLN而不是就诊时发现的已知受累淋巴结的患者。如果SLN与基线时的热淋巴结不重叠, 并且治疗前未进行标记, 则这部分患者应完成ALND。

### 3.2.2 MRI

乳腺MRI中包括腋窝区域, 使放射科医师能够在NST前后同时评估乳腺肿瘤和ALN。在上述meta分析<sup>[36]</sup>中, NST后的乳腺MRI显示, 乳腺MRI淋巴结阳性患者78%有残留ALN病变, 而乳腺MRI淋巴结阴性患者58%有腋窝pCR, 提示NST后MRI评估的FNR相对较高, 为40%。乳腺MRI的诊断性能可能受到多种因素的影响, 其中检查范围对腋窝区域的覆盖程度是影响因素之一, 若检查未能充分覆盖腋窝区域, 可能会导致对ALN的评估不够全面。因此, 开展关于腋窝MRI在评估NAT后淋巴结反应方面的研究具有重要意义。关于乳腺癌分型后MRI对NAT后淋巴结的诊断效能, 有研究<sup>[39]</sup>显示, 对于NAT后HER2<sup>+</sup>和三阴性乳腺癌的MRI完全缓解(乳腺和腋窝均完全缓解)者, 即使基线时淋巴结负担较高(cN2-3), SLNB也是一种可靠的手术方法, 其FNR在这类患者为0%。

目前出现新的混合成像, 如PET/MRI<sup>[40]</sup>, 将PET的代谢信息与MRI的形态结构信息相结合, 现如今正在评估该成像组合以确定其在评估NAT前后的淋巴结状态的效能。

### 3.2.3 超声

与直接术前SLNB相比, NAT后的SLNB具有较低的检测率和较高的FNR。根据美国放射学会的适当性标准<sup>[41]</sup>, 评估NAT后残留ALN最准确的成像方式是超声检查。但多项研究<sup>[42-43]</sup>表明, 单独使用腋窝超声(axillary ultrasound, AUS)不足以准确评估腋窝残留病灶, 因此无法用作ALN重新分期的唯一诊断方法。不过, 之前的研究报告称将NAT AUS阴性结果与SLNB相结合可以降低FNR, 例如, 在ACOSOG Z1071试验<sup>[6]</sup>中从12.6%降至9.8%, 在SN FNAC试验<sup>[7]</sup>中从8.4%降至2.7%。不仅如此, NAT后AUS+SLNB有可能通过切除至少3个SLN或在HER2<sup>-</sup>患者中指导外科医师对腋窝进行准确分期<sup>[43]</sup>。超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)作为超声新技术<sup>[44]</sup>, 使用的造影剂为直径小于红细胞的微泡, 因此可以轻松进入毛细血管和淋巴管中。通过皮下注射或经淋巴管注射CEUS剂, 造影剂能够被淋巴系统吸收, 并在淋巴管和淋巴结内流动, 从而实现实时成像。

经皮CEUS(percutaneous CEUS, PCEUS)通过在乳晕区周围注射六氟化硫微泡示踪淋巴管和SLN, 对于早期乳腺癌患者的SLN识别及良恶性判断非常有用<sup>[45]</sup>。除此以外, 静脉CEUS(intravenous CEUS, IVCEUS)通过静脉注射造影剂, 可以获得病灶更多的灌注信息, 有助于淋巴结良恶性的鉴别诊断。有研究<sup>[46]</sup>基于灰阶超声及两种CEUS对早期乳腺癌患者SLN进行特征分析, 并建立相关模型判断SLN良恶性, 结果显示, SLN皮质厚度诊断SLN转移的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.840(95% CI: 0.775~0.892), PCEUS的增强模式对诊断SLN转移的AUC为0.779(95% CI: 0.707~0.839), 联合超声诊断的AUC为0.858(95% CI: 0.795~0.907), 提示该联合超声模型能够有效地诊断T1-2期乳腺癌的SLN转移状态。PCEUS的增强模式分为3型, 分别为: I型, 均匀增强的SLN; II型, SLN边缘呈环形强化, 内部强化较弱或无增强; III型, 除环状强化外的其他明显不均匀强化。分析提示II型增强模式为转移, 在这之前, PCEUS对SLN增强模式的定义为均匀增强、不均匀增强或无增强, 均匀增强提示淋巴结无转移, 不均匀增强或无增强提示淋巴结有转移, 基于这种增强模式的研究<sup>[47]</sup>结果显示, SLN-CEUS的灵敏度、特异度、准确率、阳性预测值和阴性预测值分别为86.47%、89.81%、85.4%、74.9%和64.9%。虽然这提示CEUS对SLN有着较好的诊断效能, 但还不足以达到满意的程度, 因为这些CEUS的模式分类仅对淋巴结的增强模式进行分类, 而没有结合淋巴结的结构特点, 后续有研究<sup>[48]</sup>细化了PCEUS和IVCEUS增强模式并提出了新的观点, 将SLN的PCEUS模式分为6种类型: I型, 仅部分皮质强化, 其余未强化, 淋巴结皮质不均匀增厚; II型, 部分皮质充盈缺损; III型, 无增强; IV型, 均匀高增强; V型, 弥漫性不均匀高增强; VIa型, 淋巴门无/低强化, 皮质均匀高强化; VIb型, 一半呈IV、V或VIa型, 另一半呈无增强, VIc型: 仅部分皮质强化, 其余未强化, 淋巴结皮质均匀增厚。其中将I~III型诊断为恶性淋巴结, IV~VI型诊断为良性淋巴结; 而IVCEUS的模式结合了增强顺序和增强程度, 其增强顺序是根据气泡进入淋巴结的顺序分为离心性增强、向心性增强和弥漫性增强3种类型。IVCEUS增强程度分为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/低度强化, 皮质均匀性高

强化；IV型，部分皮质充盈缺损，低强化或高强化，其余呈I、II或III型表现。提出符合下列条件之一即可诊断为恶性淋巴结：①向心性强化；②弥漫性增强；③IVCEUS增强方式为IV型。该研究<sup>[48]</sup>设定为PCEUS和（或）IVCEUS诊断SLN恶性时，SLN被诊断为恶性（图2），最终结果表明，在之前三分类的PCEUS、新分类的PCEUS、IVCEUS和联合新分类CEUS中，

联合新分类CEUS的诊断效能最高（ $P < 0.05$ ），其灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确率和AUC分别为81.90%（86/105）、97.30%（324/333）、90.53%（86/95）、94.46%（324/343）、93.61%（410/438）和0.896（0.864~0.923），提示新分类CEUS模式对早期乳腺癌SLN的诊断效能更佳（图3）。目前有待研究该分类方法对于乳腺癌NAT后SLN的诊断效能。

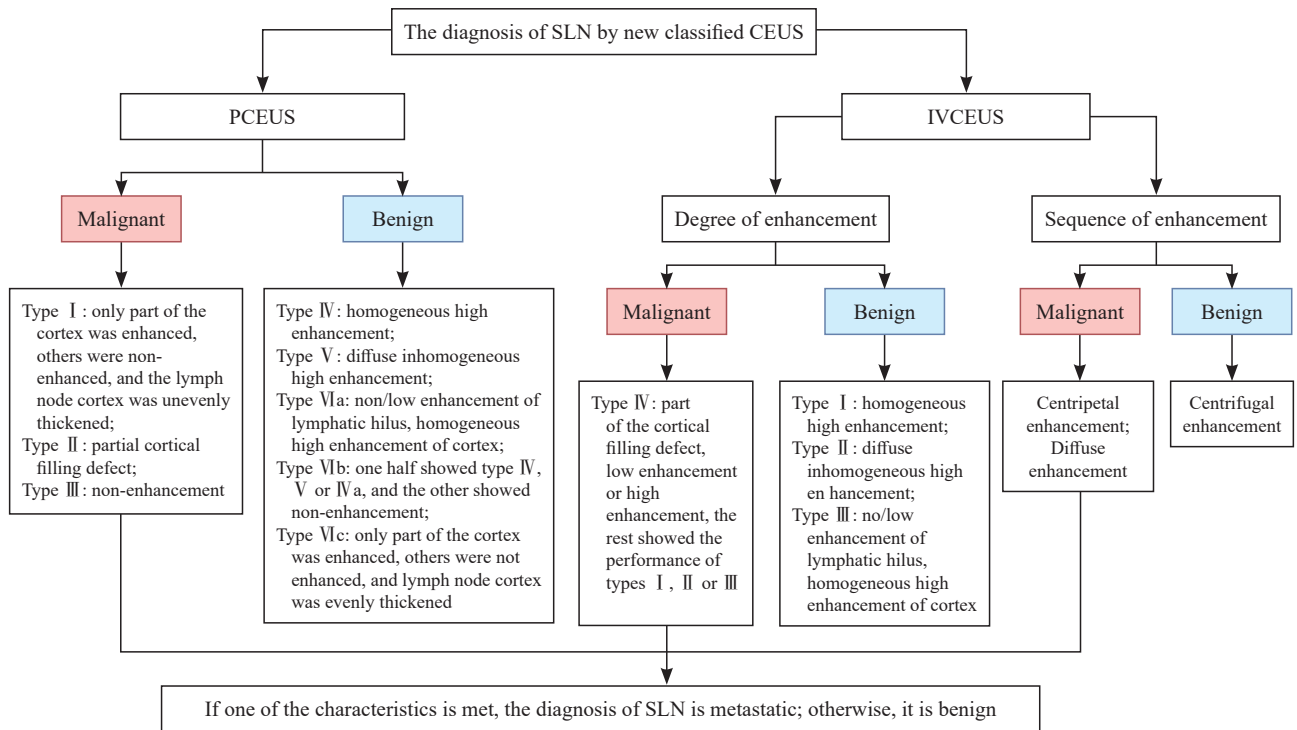


图2 新分类CEUS联合诊断SLN的流程图

Fig. 2 Flowchart of the combined diagnosis of SLN by the new classification CEUS

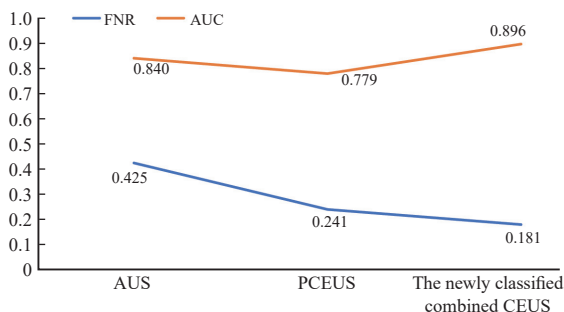


图3 几种超声方法的FNR和AUC

Fig. 3 FNR and AUC of several ultrasonic methods

有研究<sup>[49]</sup>探索CEUS在cN1期患者NAT后转为cN0期中识别SLN的可行性，结果显示，CEUS结合蓝染（blue dye, BD）组对SLN识别率达98.5%，而BD组识别率为83.6%；不仅如

此，组合方法所识别的SLN平均数量（ $n=3.13$ ）显著高于单独BD法识别的数量（ $n=1.12$ ）（ $P < 0.001$ ）。最后结果表明，组合方法组的阴性预测值为75%，灵敏度为84.4%，FNR为15.6%，特异度为100.0%，阳性预测值为100.0%，准确率为89.4%（表1）；而BD组的阴性预测值为84.6%，灵敏度为73.9%，FNR为26.1%，特异度为100.0%，阳性预测值为100.0%，准确率为89.3%，提示CEUS结合BD的高识别率和准确的诊断性能为SLN双重示踪提供了非放射性替代方法的可能性。

总之，NAT后准确评估ALN的性质，对于采用适当的治疗手段尤为重要。PCEUS可在术前准确定位SLN并进行定性，但仍需要进一步总结经验提高NAT后SLN的诊断效能。

表1 不同影像学技术FNR和诊断效能

Tab. 1 FNR and diagnostic efficacy of different imaging techniques

Imaging technology	FNR/%	Sensitivity/%	Specificity/%	Diagnostic limitation
PET/CT	62	38	86	Small residual lymph nodes are insensitive to FDG uptake
MRI	40	60	76	The axilla may be insufficiently covered; depending on the pathological subtype of the primary lesion
Ultrasound	26.1	73.9	100	The accuracy is insufficient when used alone
CEUS+BD	15.6	84.4	100	SLN structural characteristics are not combined; the classification is simple

## 第一作者:

钟佳倩 (ORCID: 0000-0002-1509-659X), 硕士研究生在读。

## 通信作者:

郑艳玲 (ORCID: 0000-0001-6032-0442), 医学博士学位, 主任医师, 中山大学附属第一医院超声医学科副主任、支部书记, E-mail: zhyanl@mail.sysu.edu.cn。

## 作者贡献声明:

钟佳倩: 提供写作思路, 撰写并修改文章; 李家平, 谢晓燕: 参与文章的撰写; 郑艳玲: 指导文章选题, 文章校对及修订。

## [参考文献]

- [1] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. CA A Cancer J Clinicians, 2024, 74(1): 12-49.
- [2] 《中国乳腺癌新辅助治疗专家共识(2022年版)》专家组. 中国乳腺癌新辅助治疗专家共识(2022年版) [J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(1): 80-88.  
Expert group of expert consensus on neoadjuvant treatment of breast cancer in China (2022 edition). Expert consensus on neoadjuvant treatment of breast cancer in China (2022 edition) [J]. China Oncol, 2022, 32(1): 80-88.
- [3] FERRARAZZO G, NIERI A, FIRPO E, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients who become clinically node-negative following neo-adjuvant chemotherapy: a literature review [J]. Curr Oncol, 2023, 30(10): 8703-8719.
- [4] SHIRZADI A, MAHMOODZADEH H, QORBANI M. Assessment of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in two subgroups: initially node negative and node positive converted to node negative—a systematic review and meta-analysis [J]. J Res Med Sci, 2019, 24: 18.
- [5] VÁZQUEZ J C, PIÑERO A, DE CASTRO F J, et al. The value of sentinel lymph-node biopsy in women with node-positive breast cancer at diagnosis and node-negative tumour after neoadjuvant therapy: a systematic review [J]. Clin Transl Oncol, 2023, 25(2): 417-428.
- [6] BOUGHEY J C, SUMAN V J, MITTENDORF E A, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (alliance) clinical trial [J]. JAMA, 2013, 310(14): 1455-1461.
- [7] BOILEAU J F, POIRIER B, BASIK M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(3): 258-264.
- [8] KUEHN T, BAUERFEIND I, FEHM T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(7): 609-618.
- [9] CAO S Y, LIU X, CUI J W, et al. Feasibility and reliability of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with positive axillary nodes at initial diagnosis: an up-to-date meta-analysis of 3, 578 patients [J]. Breast, 2021, 59: 256-269.
- [10] KRAG D N, ANDERSON S J, JULIAN T B, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial [J]. Lancet Oncol, 2007, 8(10): 881-888.
- [11] SAMIEI S, SIMONS J M, ENGELEN S M E, et al. Axillary pathologic complete response after neoadjuvant systemic therapy by breast cancer subtype in patients with initially clinically node-positive disease: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Surg, 2021, 156(6): e210891.
- [12] 毕 钊, 陈 鹏, 邱鹏飞, 等. 乳腺癌新辅助治疗后腋窝淋巴结转移情况分析 [J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(4): 361-367.  
BI Z, CHEN P, QIU P F, et al. The analysis of axillary lymph nodes metastasis after neoadjuvant therapy in breast cancer [J]. China Oncol, 2023, 33(4): 361-367.
- [13] VAN HEMERT A K E, VAN LOEVEZIJN A A, BAAS M P D, et al. Omitting axillary lymph node dissection in breast cancer patients with extensive nodal disease and excellent response to primary systemic therapy using the MARI protocol [J]. Breast, 2025, 80: 104411.
- [14] DONKER M, STRAVER M E, WESSELING J, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure [J]. Ann Surg, 2015, 261(2): 378-382.
- [15] VAN DER NOORDAA M M, VAN DUIJNHOFEN F H, STRAVER M E, et al. Major reduction in axillary lymph node dissections after neoadjuvant systemic therapy for node-positive breast cancer by combining PET/CT and the MARI procedure [J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(6): 1512-1520.
- [16] VAN LOEVEZIJN A A, VAN DER NOORDAA M E M, STOKKEL M P M, et al. Three-year follow-up of de-escalated axillary treatment after neoadjuvant systemic therapy in clinically node-positive breast cancer: the MARI-protocol

- [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 193(1): 37–48.
- [17] ARAGÓN-SÁNCHEZ S, CIRUELOS-GIL E, LÓPEZ-MARÍN L, et al. Feasibility of targeted axillary dissection for de-escalation of surgical treatment after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Surg Oncol*, 2022, 44: 101823.
- [18] WU S Y, LI J W, WANG Y J, et al. Clinical feasibility and oncological safety of non-radioactive targeted axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: a prospective diagnostic and prognostic study [J]. *Int J Surg*, 2023, 109(7): 1863–1870.
- [19] CABİOĞLU N, KARANLIK H, YILMAZ R, et al. Targeted axillary dissection reduces residual nodal disease in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy [J]. *World J Surg Oncol*, 2024, 22(1): 178.
- [20] LAWS A, LEONARD S, VINGUILLA J, et al. Risk of surgical overtreatment in CN1 breast cancer patients who become ypN0 after neoadjuvant chemotherapy: SLNB versus TAD [J]. *Ann Surg Oncol*, 2025, 32(3): 2023–2028.
- [21] SIMONS J M, VAN NIJNATTEN T J A, VAN DER POL C C, et al. Diagnostic accuracy of radioactive iodine seed placement in the axilla with sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer [J]. *JAMA Surg*, 2022, 157(11): 991–999.
- [22] VAN NIJNATTEN T J A, SIMONS J M, SMIDT M L, et al. A novel less-invasive approach for axillary staging after neoadjuvant chemotherapy in patients with axillary node-positive breast cancer by combining radioactive iodine seed localization in the axilla with the sentinel node procedure (RISAS): a Dutch prospective multicenter validation study [J]. *Clin Breast Cancer*, 2017, 17(5): 399–402.
- [23] BOUGHEY J C, YU H M, DUGAN C L, et al. Changes in surgical management of the axilla over 11 years—report on more than 1500 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy on the prospective I-SPY2 trial [J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(11): 6401–6410.
- [24] HEIDINGER M, WEBER W P. Axillary surgery for breast cancer in 2024 [J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(9): 1623.
- [25] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2023, 33(12): 1092–1187. The Society of Breast Cancer China Anti-Cancer Association, Breast Oncology Group of the Oncology Branch of the Chinese Medical Association. Guidelines for breast cancer diagnosis and treatment by China Anti-cancer Association (2024 edition) [J]. *China Oncol*, 2023, 33(12): 1092–1187.
- [26] AMIN M B, EDGE S B, GREENE F L, et al. *AJCC cancer staging manual* [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017: 589–636.
- [27] LEE J, PARK S, BAE S J, et al. Micrometastases in axillary lymph nodes in breast cancer, post-neoadjuvant systemic therapy [J]. *Breast Cancer Res*, 2024, 26(1): 120.
- [28] CABİOĞLU N, KARANLIK H, YILDIRIM N, et al. Favorable outcome with sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy in clinically node positive breast cancer at diagnosis: Turkish multicentric NEOSENTI-TURK MF-18-02-study [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47(10): 2506–2514.
- [29] HOUVENAEGHEL G, COHEN M, RARO P, et al. Sentinel node involvement with or without completion axillary lymph node dissection: treatment and pathologic results of randomized SERC trial [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7(1): 133.
- [30] WONG S M, ALMANA N, CHOI J, et al. Prognostic significance of residual axillary nodal micrometastases and isolated tumor cells after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(11): 3502–3509.
- [31] MOO T A, EDELWEISS M, HAJIYEVA S, et al. Is low-volume disease in the sentinel node after neoadjuvant chemotherapy an indication for axillary dissection? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(6): 1488–1494.
- [32] CLASSE J M, LOAEC C, GIMBERGUES P, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study[J]. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(2):343–352.
- [33] LIN S Q, VO N P, YEN Y C, et al. Outcomes of sentinel node biopsy for women with breast cancer after neoadjuvant therapy: systematic review and meta-analysis of real-world data [J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(5): 3038–3049.
- [34] ZAHWE M, GHZAIEL A, NAJIA A, et al. Performance of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in clinically node-positive breast cancer patients: systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Surg*, 2025, 111(4): 3040–3050.
- [35] FU J F, CHEN H L, YANG J, et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e105316.
- [36] SAMIEI S, DE MOOIJ C M, LOBBES M B I, et al. Diagnostic performance of noninvasive imaging for assessment of axillary response after neoadjuvant systemic therapy in clinically node-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Surg*, 2021, 273(4): 694–700.
- [37] LUAN T, LI Y Q, WU Q W, et al. Value of quantitative SPECT/CT lymphoscintigraphy in improving sentinel lymph node biopsy in breast cancer [J]. *Breast J*, 2022, 2022: 6483318.
- [38] CHRISTIN O L, KUTEN J, EVEN-SAPIR E, et al. Node positive breast cancer: concordance between baseline PET/CT and sentinel node assessment after neoadjuvant therapy [J]. *Surg Oncol*, 2019, 30: 1–5.
- [39] BAE S J, CHUN J W, LEE S B, et al. Outcomes of sentinel node biopsy according to MRI response in an association with the subtypes in CN1–3 breast cancer after neoadjuvant systemic therapy, multicenter cohort study [J]. *Breast Cancer Res*, 2024, 26(1): 66.
- [40] DI MICCO R, SANTURRO L, GASPARRI M L, et al. PET/MRI for staging the axilla in breast cancer: current evidence and the rationale for SNB vs PET/MRI trials [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(14): 3571.
- [41] QUINLAN C, UYEDA J W. Patient-friendly summary of the ACR appropriateness criteria: monitoring response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer [J]. *J Am Coll Radiol*, 2018, 15(7): e11.
- [42] LEINERT E, LUKAC S, SCHWENTNER L, et al. The use of axillary ultrasound (AUS) to assess the nodal status after neoadjuvant chemotherapy (NACT) in primary breast cancer patients [J]. *Surg Oncol*, 2024, 52: 102016.
- [43] LIU Y, WANG Y, FENG S W, et al. Axillary ultrasound after neoadjuvant therapy reduces the false-negative rate of sentinel lymph node biopsy in patients with cytologically node-positive breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2023, 197(3):

- 515-523.
- [44] 牛向阳, 冯其贞, 熊 斌. 各种示踪技术在乳腺癌前哨淋巴结的应用进展 [J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 870-876.  
NIU X Y, FENG Q Z, XIONG B. Application progress of various tracer techniques in sentinel lymph node of breast cancer [J]. Adv Clin Med, 2024, 14(7): 870-876.
- [45] 董维露, 蔡 婷, 许华宁, 等. 乳腺癌前哨淋巴结经皮淋巴管超声造影结合临床病理特征的Logistic回归分析 [J]. 中华超声影像学杂志, 2023, 32(12): 1083-1089.  
DONG W L, CAI T, XU H N, et al. Regression analysis of percutaneous lymphatic contrast-enhanced ultrasound combined with clinicopathological features in the diagnosis of sentinel lymph nodes in breast cancer [J]. Chin J Ultrasonogr, 2023, 32(12): 1083-1089.
- [46] ZHENG Y, SUN J, ZHU L, et al. Diagnosing sentinel lymph node metastasis of T1/T2 breast cancer with conventional ultrasound combined with double contrast-enhanced ultrasound: a preliminary study [J]. Quant Imaging Med Surg, 2023, 13(6): 3451-3463.
- [47] 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.
- [48] HUANG C X, LUO J, SHAN Z, et al. The value of the improved percutaneous and intravenous contrast-enhanced ultrasound diagnostic classification in sentinel lymph nodes of breast cancer [J]. Quant Imaging Med Surg, 2024, 14(3): 2391-2404.
- [49] WU X F, TANG L N, HUANG W Q, et al. Contrast-enhanced ultrasonography and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy in initially node positive breast cancer [J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, 302(3): 685-692.

(收稿日期: 2025-02-14 修回日期: 2025-06-12)

(责任编辑: 李广涛)

编者·作者·读者

## 《中国癌症杂志》2025年征订启事

《中国癌症杂志》1991年创刊,是由中华人民共和国教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤类学术期刊。名誉主编为汤钊猷、曹世龙、沈镇宙教授,主编为邵志敏教授。旨在传播肿瘤学领域前沿研究成果,注重肿瘤临床、基础、转化等最新研究成果,促进我国肿瘤领域研究成果的交流,提高肿瘤防治水平,服务健康中国战略。

《中国癌症杂志》为中文核心期刊(《中文核心期刊要目总览(2023年版)》收录)、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库(CSCD)收录期刊、“中国精品科技期刊顶尖学术论文(F5000)”项目来源期刊,并被国内多家大型数据库收录。国际上,《中国癌症杂志》目前被荷兰Scopus数据库及EMBASE数据库、DOAJ数据库、《化学文摘》(CA)、《乌利希期刊指南》(Ulrich's Periodical Directory)、EBSCO数据库、日本科学技术振兴机构数据库(JST)、波兰《哥白尼索引》以及《WHO西太平洋地区医学索引》(WPRIM)收录。

《中国癌症杂志》主要报道国内外肿瘤学领域前沿的研究内容,包括肿瘤的临床医学、基础医学、流行病学等。开设栏目包括专家述评与论著、论著、综述、论著选登、个案报道、指南与共识等。

《中国癌症杂志》为月刊,A4开本,80页,铜版纸(随文彩图),每月30日出版,单价30元,全年360元。国际标准连续出版物号(ISSN)1007-3639,国内统一连续出版物号(CN)31-1727/R,邮发代号4-575,读者可在当地邮政局订阅。

联系地址:上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院10号楼415室。

邮编:200032

电话:021-64188274;021-64175590-83574

网址:www.china-oncology.com

E-mail:zgazzz@china-oncology.com

《中国癌症杂志》编辑部