

乳腺癌前哨淋巴结核素显像新进展

马乐 张万春 李晓敏

030001 太原, 山西医科大学医学影像学系(马乐); 030032 太原, 山西大医院核医学科(张万春、李晓敏)

通信作者: 张万春, Email: zhang_wanchun@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.02.012

【摘要】 乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤, 为保证患者的生存率、减少术后并发症, 20世纪90年代用“腋窝前哨淋巴结活检术取代腋窝淋巴结清扫”的观点被提出并逐渐发展成为乳腺癌患者保乳术的常规方法。除腋窝前哨淋巴结外, 内乳前哨淋巴结的重要性同样不容忽视, 但是否将其作为前哨淋巴结活检的对象仍存在争议。面对目前形势, 核医学工作者做了大量研究, 在保证腋窝前哨淋巴结高显示率的同时尽可能提高内乳前哨淋巴结的显示率。笔者对近十年来国内外研究者在乳腺癌前哨淋巴结核素显像中的核素示踪剂、注射技术、显像仪器等方面的最新进展进行综述。

【关键词】 乳腺肿瘤; 放射性核素显像; 前哨淋巴结

基金项目: 山西省自然科学基金(2015011089)

Evolution of radionuclide imaging of sentinel node lymphoscintigraphy in breast cancer Ma Le, Zhang Wanchun, Li Xiaomin

Department of Medical Imaging, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China (Ma L); Department of Nuclear Medicine, Shanxi DaYi Hospital, Taiyuan 030032, China (Zhang WC, Li XM)

Corresponding author: Zhang Wanchun, Email: zhang_wanchun@126.com

【Abstract】 Breast cancer is the most common cancer that affects women worldwide. Axillary sentinel lymph node biopsy was introduced in the 1900s and has become a routine in breast-conserving surgery to ensure survival of patients and reduce complications related to the disease. The importance of the internal mammary sentinel lymph node, in addition to the axillary sentinel lymph node, cannot be ignored. A controversial issue is whether to accept the internal mammary sentinel lymph node as object of sentinel node biopsy. Nuclear medicine researchers have extensively investigated the response of sentinel node lymphoscintigraphy to clinical requirements, thereby improving the detection rate of both axillary and internal mammary sentinel lymph nodes. This review presents the evolution of sentinel node lymphoscintigraphy in terms of nuclide tracer, injection technology, and imaging devices over an almost 10-year period locally and internationally.

【Key words】 Breast neoplasma; Radionuclide imaging; Sentinel lymph node

Fund program: Natural Science Foundation of Shanxi(2015011089)

乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤, 其早期诊治过程一直是临床研究的重点。20世纪90年代提出的“腋窝前哨淋巴结活检术”已逐渐发展成为保乳术的常规部分, 不仅能有效地反映腋窝淋巴结病理状态, 同时又大大减少了不必要的手术并发症。内乳淋巴结(international mammary lymph node, IMLN)是乳腺癌淋巴转移的第二大区域, 其重要性已被纳入2012年的《NCCN乳腺癌临床实践

指南》^[1], 但是否将IMLN作为前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)活检的对象现在仍存在争议。作为术前、术中SLN示踪定位的重要手段, 核素SLN显像技术正不断优化以满足当前临床对腋窝SLN和内乳SLN显影的需求, 包括放射性示踪剂的选择、注射技术、探测技术等方面, 以下对近十年来国内外乳腺癌SLN核素显像的最新进展进行综述。

1 核素示踪剂的新进展

传统 SLN 核素示踪剂主要有三大类：胶体类、蛋白质类和高分子聚合物类，在制备难易程度、颗粒大小及获取的可行性等方面各有优劣^[2]，我国主要以 ^{99m}Tc 标记的硫胶体 (^{99m}Tc -sulfur colloid, ^{99m}Tc -SC) 为主(表 1)。 ^{99m}Tc -SC 等传统示踪剂均为通过性示踪剂，不具有特异性，依靠淋巴结内巨噬细胞的吞噬作用而被摄取，其颗粒大小是示踪剂在 SLN 内的滞留时间、次级淋巴结显影的影响因素，并对操作者有较高要求。为满足次级淋巴结不显影以及能够有良好的显像质量，目前核素示踪剂的研究方向主要为：① ^{99m}Tc -SC 的颗粒直径的控制，尤其针对内乳 SLN 的显影时需要较小的颗粒直径；②新型特异性药物的研制。

1.1 ^{99m}Tc -SC 制备的改良

^{99m}Tc -SC 的颗粒直径为 15~5000 nm，当颗粒直径 <4~5 nm 时，胶体通过毛细血管基底膜进入血液循环；当颗粒直径 >500 nm 时将滞留于注射点，其中 100~200 nm 被认为是理想的直径大小^[3]。既可减少 ^{99m}Tc -SC 在注射点的滞留，加快在淋巴管内的移行速度，同时又能在 SLN 内保持足够长时间，避免次级淋巴结显影。如何获取理想大小的 ^{99m}Tc -SC，制备过程中的加热时间和是否过滤为主要因素，加热时间越长，获得的胶体越大，借助一定孔径滤膜的过滤可将胶体的大小控制在一定范围内，国内外学者对此做了大量研究。Michenfelder 等^[3]通过比较 5 min、3 min 不同沸水浴时间下经 0.2 μm 滤膜过滤后 ^{99m}Tc -SC 的颗粒直径，发现尽管两组颗粒直径有轻微差异，但无统计学意义，均在理想直径范围内。但是，李蕾等^[4]对加热时间 1~12 min 的 6 个时间点进行系统性研究发现：①加热时

间 <3 min 的各时间段比较，或 >5 min 的各时间段比较，过滤后胶体直径大小无显著差异；②加热时间在 3 min、5 min 时，过滤后直径大小有明显差异，前者直径 <100 nm 的比后者明显增多，且注射后腋窝 SLN 显示率无明显差异 (100% vs. 95%, $P > 0.05$)；而内乳 SLN 显示率有明显差别 (70% vs. 47.5%, $P < 0.05$)，即沸水浴 3 min 与 5 min 条件下制备的 ^{99m}Tc -SC 对腋窝 SLN 显示率无显著影响，沸水浴 3 min 制备的 ^{99m}Tc -SC 颗粒直径小，更有利于内乳区 SLN 的显示。

1.2 新型特异性药物的研制

一种是特异性显像剂，利用受体和配体的特异性结合进行 SLN 显像，如单克隆抗体显像、甘露糖受体显像等；另一种是染料和放射性核素结合为一体的显像剂，如脂质体包裹染料和 ^{99m}Tc 标记的显像剂，达到一次注射可实现肉眼观察和 γ 探测，获得更好的效果。

^{99m}Tc -Rituximab(利妥昔单抗克隆抗体)，其原理不同于通过性显像剂的巨噬细胞吞噬作用，而是一种针对 B 淋巴细胞膜上 CD20 分子的人鼠嵌合型单克隆抗体，能与 CD20 特异性结合并定位于淋巴细胞内。其优势：①结合紧密、不易脱落，可使 SLN 显影时间较长(24 h 内)；②因淋巴结内靶结合点 CD20 分子充足，SLN 对 ^{99m}Tc -亚氨基噻吩-Rituximab 摄取的饱和阈值较大，当注射量低于阈值时，几乎无次级、第三级淋巴结显影^[5-6]。目前，北京肿瘤医院已实现了 ^{99m}Tc -Rituximab 的药盒研制^[7]和初步临床试验^[8]，取得了满意的显像结果。

^{99m}Tc -Tilmanocept (甘露糖基团)，研究发现淋巴结内巨噬细胞上有甘露糖受体，用 ^{99m}Tc 标记甘露糖基化的大分子，如人血清白蛋白、右旋糖苷等，可特异性与淋巴结巨噬细胞结合，其摄取性能好^[8-9]。与传统示踪剂比较其优势在于：注射点滞留少，次级淋巴结摄取显影率低^[10]。目前，美国已完成了 III 期临床研究，被食品药品监督管理局批准上市^[11]。

^{99m}Tc -脂质体是一种具有双层脂质的球型胶体颗粒，其内可容纳亲水性物质(如蓝色染料、荧光材料、放射性

表 1 传统的前哨淋巴结示踪剂

Table 1 Traditional radiopharmaceuticals of sentinel lymph node lymphoscintigraphy

类型	示踪剂	颗粒大小(nm)	特点	使用范围
胶体类	^{99m}Tc -硫胶体	15~5000	标记方法复杂，但可在淋巴结内长时间滞留	美国、中国
	^{99m}Tc -硫化锑	3~25	标记方法复杂，淋巴结摄取率较高	澳洲、加拿大
蛋白质类	^{99m}Tc -白蛋白纳微胶体	4~100	标记方法简单，但淋巴结摄取率较低	欧洲
	^{99m}Tc -白蛋白毫微胶体	200~2000		
高分子聚合物类	^{99m}Tc -右旋糖酐	5~50	颗粒小，淋巴系统内移行速度快，适合动态显像	国内外应用广泛

示踪剂), 保护内容物免于降解并增加药动学特性, 将含有多种示踪剂的脂质体注入皮下后, 进入淋巴系统被 SLN 内的巨噬细胞吞噬而滞留, 这种方法一次注射即可同时具备核素法和蓝染法, 或核素法与荧光法两种特性, 提高了 SLN 的识别率, 便于临床应用^[12]。

2 注射技术的新进展

2.1 乳腺淋巴引流路径

目前, 学者们对乳房淋巴引流的解剖知识主要是来自 18 世纪 70 年代解剖学家 Sappey^[13]的研究成果, 他认为乳房包括皮下浅表和腺体实质内深部两套淋巴系统, 均由乳头乳晕区域淋巴丛起源呈辐射状向外引流, 皮下淋巴管大部分注入腋窝淋巴结, 极少数注入 IMLN; 乳腺实质内的淋巴管部分注入腋窝淋巴结, 部分随内乳血管走行穿过胸肌和肋间肌注入 IMLN, 作为第一站淋巴结, 通过腋窝淋巴结、IMLN 后的淋巴引流至锁骨下、锁骨上淋巴结, 最后汇入胸导管进入血液循环, 此为主要的引流途径, 极少数可出现 IMLN 引流到对侧乳房和引流向膈肌淋巴结的罕见路径。在这个理论基础之上结合临床经验, 核医学工作者不断地对核素 SLN 显像注射技术进行试验和改进, 但显像中出现的部分假阴性结果却无法完全用该理论解释。之后 Tanis 等^[14]开始质疑 Sappey 的乳晕区域淋巴丛起源的学说, 认为其过度重视乳晕淋巴丛的意义。2007 年, Suami 等^[15]对乳房的淋巴引流路径再次深入研究, 推翻了 Sappey 乳晕区域淋巴丛起源的学说, 认为尽管乳晕周围淋巴丛丰富但并非整个乳房淋巴的起源, 而是由淋巴管向心性引流通过乳晕区域再向腋窝区域引流, 故肿瘤周围注射较乳晕周围注射更能反映肿瘤的淋巴引流路径; 细分乳房的淋巴系统, 提出了浅表淋巴与深部淋巴之间相互联系的吻合支淋巴系统的概念, 以解释临床应用中腺体实质内淋巴管路与被覆皮肤的浅表淋巴可引流到同一腋窝淋巴结, 也可引流到不同腋窝淋巴结的现象, 解释了部分假阴性的结果, 故腺体实质内注射结合皮下注射才能更真实地反映淋巴引流路径。

2.2 注射技术

最佳注射方法已成为近年来核素 SLN 显像的研究重点, 基于上述乳房淋巴引流路径的理论基础, 20 世纪 90 年代核素 SLN 显像开展以来, 尝

过多种注射方法, 按注射深度可分为皮下或皮内的浅表注射, 腺体实质内的深部注射及肿块内注射; 按注射部位可分为肿瘤位置及其体表、乳晕周围和肿块周围注射。目前, 临床研究已达成共识: 肿瘤内注射示踪剂不易通过肿块进入淋巴管, 故不被推广; 腺体实质内注射较浅表注射能显著增加内乳 SLN 的显示率^[16]。尚存在争议的有邱鹏飞等^[17], 他们的研究认为乳晕周围注射与肿瘤周围注射显像结果无显著差异, 均能取得较好的 SLN 显示结果, 同时又可减少核素散射对 SLN 干扰造成的假阴性, 故支持乳晕周围注射。还有 Tanis 等^[14]认为尽管乳晕区域淋巴丛丰富, 但肿瘤周围注射较乳晕周围注射更能反映肿块的淋巴引流路径。部分学者研究认为, 皮下注射与腺体内注射都能获得较好的腋窝 SLN 显示率, 同时皮下注射又可减轻患者注射时的痛苦、淋巴引流速度快, 故支持当以腋窝 SLN 显影为主要目的时选择皮下注射^[18]。但有研究者在 Suami 等^[15]研究理论上认为, 只有腺体实质内注射与皮下注射两者联合才能真实反映肿瘤淋巴的引流路径^[19-20]。总之, 核素 SLN 显像在注射部位、深度、显像时间等方面多种多样, 尚未达到统一, 因此有待提出一种适用于临床的规范化操作, 利于 SLN 核素显像技术的推广。

3 SPECT/CT 显像仪器的新进展

由于术中 γ 计数仪可高灵敏度地探测并定位 SLN, Sun 等^[21]研究认为, 术前淋巴显像较未行淋巴显像者并不能提高 SLN 活检的成功率, 也不能降低其假阴性率, 故不支持术前常规行核素显像。但 SPECT/CT 的三维断层技术为 SLN 定位提供了更多的信息, 其意义不容忽视: ①可在术前为外科医师提供准确的腋窝 SLN、内乳 SLN 的数目和三维立体位置, 识别因注射点或皮肤污染等原因导致的假阳性结果, 或放射性散射效应遮盖 SLN 的假阴性结果, 避免了术中的盲目探查^[11]; ②可作为示踪剂注射技术及药物制备质量控制的依据。尤其是近年来 SPECT/CT(16 排)的问世, 除具备上述大多数 SPECT/CT 的共同优势外, 还可借助高分辨率的诊断性 CT 对 SLN 的解剖结构进行分析, 术前预估 SLN 的病理状态, 对于核素显影阴性的情况, 可根据 SLN 解剖结构判断是否为 SLN 宏转移所致的假阴性结果。因此, 2013 年欧洲核医学协会年会和

美国核医学与分子影像学会年会实践指南高度推荐术前核素 SLN 显像^[22]。

4 总结与展望

综上所述,乳腺癌 SLN 活检技术已日趋成熟,其中占据重要地位的核素 SLN 显像技术近年来在传统示踪剂颗粒直径的控制、新型特异性示踪剂的研制、最优注射部位的选择等方面已获得大量研究成果,但仍缺乏统一的标准,有待进一步探索和研究。随着更精细仪器的应用以及显像技术的不断优化,核素 SLN 显像在乳腺癌分期和治疗方案的制定及手术过程中将处于不可或缺的地位,并有望在口腔实体肿瘤、宫颈癌、甲状腺癌等临床手术中推广应用。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 马乐负责综述的撰写;张万春、李晓敏负责审阅。

参 考 文 献

- [1] National Comprehensive Cancer Network: NCCN Breast Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology (Version 1. 2012)[EB/OL]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- [2] Wilhelm AJ, Mijnhout GS, Franssen EJ. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph-node detection-an overview[J]. Eur J Nucl Med, 1999, 26(4 Suppl): S36-42.
- [3] Michenfelder MM, Bartlett LJ, Mahoney DW, et al. Particle-size and radiochemical purity evaluations of filtered ^{99m}Tc-sulfur colloid prepared with different heating times[J]. J Nucl Med Technol, 2014, 42(4): 283-288. DOI: 10.2967/jnmt.114.145391.
- [4] 李蕾, 张秀丽, 霍宗伟, 等. ^{99m}Tc-硫胶体不同制备条件及注射部位对乳腺癌前哨淋巴结检出的影响[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(4): 296-300. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.007.
Lei L, Zhang XL, Huo ZW, et al. Effects of different preparation methods and injection sites of ^{99m}Tc-sulfur colloid on sentinel lymph node detection in breast cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 34(4): 296-300.
- [5] 李囡, 林保和, 欧阳涛, 等. ^{99m}Tc-美罗华用于原发性乳腺癌前哨淋巴结活检[J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(4): 681-684. DOI: 10.3321/j.issn: 1003-3289.2009.04.047.
Li N, Lin BH, Ouyang T, et al. Sentinel lymph node biopsy with a novel sentinel lymphoscintigraphy agent ^{99m}Tc-Rituximab for breast cancer[J]. Chin J Med Imaging Technol, 2009, 25(4): 681-684.
- [6] Kameswaran M, Subramanian S, Pandey U, et al. Preliminary evaluation of the potential of ^{99m}Tc carbonyl-DTPA-Rituximab as a tracer for sentinel lymph node detection[J]. Appl Radiat Isot, 2016, 107: 195-198. DOI: 10.1016/j.apradiso.2015.10.025.
- [7] 李艳, 李囡, 翟士楨, 等. 特异性前哨淋巴结显像剂 ^{99m}Tc-rituximab 药盒的制备及生物评价[J]. 同位素, 2011, 24 suppl: S85-89.
Li Y, Li N, Zhai SZ, et al. Preparation and evaluation of a freeze-dried Kit of ^{99m}Tc-rituximab for sentinel lymph node imaging[J]. J Isot, 2011, 24 suppl: S85-89.
- [8] 杨春慧, 李洪玉, 梁积新, 等. ^{99m}Tc 标记右旋糖苷衍生物的制备及其生物分布[J]. 同位素, 2012, 25(3): 149-154.
Yang CH, Li HY, Liang JX, et al. Preparation and biodistribution study of ^{99m}Tc labelled dextran conjugates[J]. J Isot, 2012, 25(3): 149-154.
- [9] Morais M, Campello MP, Xavier C, et al. Radiolabeled mannosylated dextran derivatives bearing an NIR-fluorophore for sentinel lymph node imaging[J]. Bioconjug Chem, 2014, 25(11): 1963-1970. DOI: 10.1021/bc500336a.
- [10] Surasi DS, O'Malley J, Bhambhani P. ^{99m}Tc-Tilmanocept: A Novel Molecular Agent for Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Localization[J]. J Nucl Med Technol, 2015, 43(2): 87-91. DOI: 10.2967/jnmt.115.155960.
- [11] Van Den Berg NS, Buckle T, Kleinjan GI, et al. Hybrid tracers for sentinel node biopsy[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 58(2): 193-206.
- [12] Deiningner RA, Lee JY. Comment on "An ATP-based method for monitoring the microbiological drinking water quality in a distribution network" by E. Delahaye et al., 2003. Water Res. 37, 3689-3696[J]. Water Res, 2005, 39(12): 2778-2779. DOI: 10.1016/j.watres.2005.04.030.
- [13] Sappey MPC. Anatomie, Physiologie, Pathologie des vaisseaux Lymphatiques consideres chez L' homme at les Vertebres [M]. Paris: A. Delahaye and E. Lecrosnier, 1874.
- [14] Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, et al. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy[J]. J Am Coll Surg, 2001, 192(3): 399-409. DOI: 10.1016/S1072-7515(00)00776-6
- [15] Suami H, Pan WR, Mann GB, et al. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(3): 863-871. DOI: 10.1245/s10434-007-9709-9.
- [16] Mudun A, Sanli Y, Ozmen V, et al. Comparison of different injection sites of radionuclide for sentinel lymph node detection in breast cancer: single institution experience[J]. Clin Nucl Med, 2008, 33(4): 262-267. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3181662fc7.
- [17] 邱鹏飞, 刘雁冰, 赵荣荣, 等. 乳腺癌内乳区前哨淋巴结显像新技术[J]. 中华肿瘤杂志, 2013, 35(11): 858-862. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.11.013.
Qiu PF, Liu YB, Zhao RR, et al. A novel technique for scintigraphic visualization of internal mammary sentinel lymph nodes in breast cancer patients[J]. Chin J Oncol, 2013, 35(11): 858-862.

(下转第 158 页)

- ing total body irradiation therapy[J]. *Radiat Oncol*, 2011, 6: 133–140. DOI: 10.1186/1748-717X-6-133.
- [18] 张俊伶, 薛晓蕾, 李源, 等. 富氢水对电离辐射引起胸腺细胞损伤的影响[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2015, 39(5): 358–362. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2005.05.011
Zhang JL, Xue XL, Li Y, et al. Effects of hydrogen-rich water on radiation-induced thymus injury[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2015, 39(5): 358–362.
- [19] Oberley LW, St Clair DK, Aitor AP, et al. Increase in Manganese superoxide dismutase activity in the mouse heart after X-irradiation[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1987, 254(1): 69–80.
- [20] Hirai F, Motoori S, Kakinuma S, et al. Mitochondrial signal lacking Manganese superoxide dismutase failed to prevent cell death by re-oxygenation following hypoxia in a human pancreatic cancer cell line, KP4[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2004, 6(3): 523–535. DOI: 10.1089/152308604773934288.
- [21] Pearce LL, Epperly MW, Greenberger JS, et al. Identification of respiratory complexes I and III as mitochondrial sites of damage following exposure to ionizing radiation and nitric oxide[J]. *Nitric Oxide*, 2001, 5(2): 128–136. DOI: 10.1006/niox.2001.0338.
- [22] Barjaktarovic Z, Schmaltz D, Shyla A, et al. Radiation-induced signaling results in mitochondrial impairment in mouse heart at 4 weeks after exposure to X-rays[J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(12): 27811[2016-01-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3234240/pdf/pone.0027811.pdf>. DOI: 10.1371/journal.pone.0027811.
- [23] Nugent S, Mothersill CE, Seymour C, et al. Altered mitochondrial function and genome frequency post exposure to gamma-radiation and bystander factors[J]. *Int J Radiat Biol*, 2010, 86(10): 829–841. DOI: 10.3109/09553002.2010.486019.
- [24] Li Q, Su D, O'Rourke B, et al. Mitochondria-derived ROS bursts disturb Ca²⁺ cycling and induce abnormal automaticity in Guinea pig cardiomyocytes: a theoretical study[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(6): H623–H636. DOI: 10.1152/ajpheart.00493.2014.
- [25] Laurent A, Blasi F. Differential DNA damage signalling and apoptotic threshold correlate with mouse epiblast-specific hypersensitivity to radiation[J]. *Development*, 2015, 142(21): 3675–3685. DOI: 10.1242/dev.125708.

(收稿日期: 2016-01-06)

(上接第 148 页)

- [18] Sadeghi R, Asadi M, Treglia G, et al. Axillary concordance between superficial and deep sentinel node mapping material injections in breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 144(2): 213–222. DOI: 10.1007/s10549-014-2866-1.
- [19] 贺青卿, 姜军, 杨新华, 等. 乳腺癌淋巴引流途径的临床研究[J]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2008, 2(2): 140–148. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0807.2008.02.004.
He QQ, Jiang J, Yang XH, et al. Clinical study on lymphatic drainage patterns of breast cancer[J]. *Chin J Breast Dis (Electronic Version)*, 2008, 2(2): 140–148.
- [20] Madsen E, Gobardhan P, Bongers V, et al. The impact on post-surgical treatment of sentinel lymph node biopsy of internal mammary lymph nodes in patients with breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(4): 1486–1492. DOI: 10.1245/s10434-006-9230-6.
- [21] Sun X, Liu JJ, Wang YS, et al. Roles of preoperative lymphoscintigraphy for sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40(8): 722–725. DOI: 10.1093/jjco/hyq052.
- [22] Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(12): 1932–1947. DOI: 10.1007/s00259-013-2544-2.

(收稿日期: 2016-01-04)