

新型特异性靶向哨淋巴结示踪剂的研究进展

张晶洁 张万春 李晓敏 马乐

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

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

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.01.013

【摘要】 前哨淋巴结活检术(SLNB)广泛应用于乳腺癌、黑色素瘤等恶性肿瘤, 其使用的示踪剂主要有放射性核素示踪剂和活性蓝染料, 包括近年应用较多的荧光示踪剂, 均为非特异性示踪剂, 且存在次级淋巴结显影的问题。以B细胞表面的CD20抗原和巨噬细胞表面的甘露糖受体CD206为靶点的新型特异性靶向哨淋巴结(SLN)示踪剂, 通过放射性核素、荧光或两者共同对其进行标记, 与常规示踪剂相比, 其具有注射部位快速清除、SLN可快速、高摄取以及较少的远端淋巴结显影等特点, 满足理想示踪剂的特性。此外, 受体靶向荧光放射性药物可以实现术前放射性核素显像与术中荧光成像, 研究应用于前列腺癌、结肠癌等肿瘤的SLN活检。笔者主要对新型特异性靶向SLN示踪剂的研究进展进行综述。

【关键词】 前哨淋巴结; 放射性药物; CD20; CD206

基金项目: 山西省自然科学基金(2015011089)

Research progress in the new specific receptor-targeted sentinel lymph node agents Zhang Jingjie,

Zhang Wanchun, Li Xiaomin, Ma Le

Department of Medical Imaging, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China(Zhang JJ);

Department of Nuclear Medicine, Shanxi DaYi Hospital, Taiyuan 030032, China(Zhang WC, Li XM, Ma L)

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

【Abstract】 Sentinel lymph node biopsy is widely used in melanoma, breast cancer, and other malignancies. Main tracers used are radiotracers, vital blue dyes, and near-infrared fluorescent dyes; however, all have a problem with nonspecific uptake in secondary lymph nodes. The new specific-targeted sentinel node agents, which target points such as CD20 (presenting on the membrane of B lymphocytes) and CD206 (expressing on macrophages and dendritic cells), can be labeled with nuclide, fluorescence, or both. Compared with commonly used agents, these new tracers exhibit rapid clearance from the injection site, rapid uptake, high retention within the sentinel node, and low uptake by distal lymph nodes, thus satisfying the properties of an ideal lymph node imaging agent. A specific-targeted fluorescent radiopharmaceutical approach aims to apply pre-surgical nuclear imaging and intra-operative fluorescence imaging for the sentinel node localization of cancers, such as prostate and colon cancer. This article reviews and summarizes the research progress on these new specific-targeted agents.

【Key words】 Sentinel lymph node; Radiopharmaceuticals; CD20; CD206

Fund program: Natural Science Foundation of Shanxi (2015011089)

前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)是接受肿瘤区域淋巴引流的第一站淋巴结, 其病理结果能够准确预测整个区域淋巴结的转移情况。目前前哨淋巴结活检术(sentinel lymph node biopsy, SLNB)主要应用于乳腺癌和黑色素瘤的手术治疗中, 如果乳腺癌或黑色素瘤患者SLN阴性, 那么其余淋巴结发生转移的可能性很小, 可以避免不必要的淋巴

结清扫^[1-2]。

放射性核素示踪剂和活性蓝染料是最常用的SLN示踪剂。近来, 近红外荧光染料的应用也逐渐增多。各种放射性胶体颗粒大小不一, 不易控制。活性蓝染料为小分子, 在淋巴管中迁移速度快, SLN中滞留时间短, 而且存在过敏的风险。近红外荧光染料, 如吖啶菁绿(indocyanine green, ICG)、

七甲川菁染料、IRDye800CW, 需要循荧光显像的淋巴管定位 SLN, 但荧光穿透性弱, 不易发现位置较深的淋巴结。上述示踪剂均为非特异性, 容易引流至次级淋巴结, 导致过度解剖。

理想的 SLN 示踪剂应该具有以下特点: 注射部位快速清除, SLN 快速摄取; 高摄取、滞留时间长; 无次级淋巴结显影。然而目前常用的示踪剂均不具备这些特性。靶向示踪剂的原理是特异性配体与受体(抗原与抗体)结合, 如果 SLN 未饱和, 那么示踪剂将不会引流到次级淋巴结, 而且可以在颗粒小、注射部位快速清除、SLN 显影快的同时实现更长的滞留时间^[9]。

本文就 B 细胞表面的 CD20、巨噬细胞表面的 CD206 为靶点的特异性 SLN 示踪剂的研究进展做一综述。

1 以 CD20 为靶点的 SLN 示踪剂

CD20 是一种非糖基化磷蛋白, 特异性高表达于几乎所有的正常 B 淋巴细胞及恶性 B 淋巴细胞表面。CD20 是一种细胞表面抗原, 分子比较暴露, 抗体易于接近, 而且没有明显的脱落和内化, 即特异性结合后 CD20 的分子数量不会大量减少^[4]。利妥昔单抗(Rituximab)是人鼠嵌合型单克隆抗体, 特异性靶向 CD20 抗原, 1997 年被美国食品药品监督管理局批准用于 B 细胞霍奇金淋巴瘤的治疗, 是迄今为止最有效的单抗之一。CD20 抗原为靶点的示踪剂均以利妥昔单抗为基础进行标记, 主要应用于乳腺癌、黑色素瘤及非霍奇金淋巴瘤等的淋巴显像及定位。

1.1 ^{99m}Tc-Rituximab

1.1.1 药物特点

^{99m}Tc-Rituximab 的标记方法多种多样, 2-亚氨基噻吩修饰法^[5]、紫外线照射还原法^[6]、2-巯基乙醇还原法^[7]、巯基锍标记法^[8], 均为常规抗体的标记方法, 尚未形成统一的制备流程。无论哪种标记方法, ^{99m}Tc-Rituximab 均具有高标记率和高放射性化学纯度(>95%), 且标记化合物分子完整, 免疫活性保留完全, 有良好的体外稳定性。Malviya 等^[7]和李艳等^[9]测得 ^{99m}Tc-Rituximab 具有较高的放射性比活度, 分别为 3.5~3.7 GBq/mg 和 111×10⁶ GBq/mol。Stopar 等^[6]、Malviya 等^[7]和 Pandey 等^[8]采用不同标记方法制备测得 ^{99m}Tc-Rituximab 的解离常数

(dissociation constant, K_d) 分别为 2.9、8.3 和 0.22 nmol/L, 相近或略高于利妥昔单抗的 K_d (5.2 nmol/L), 与 CD20 抗原结合有较高亲和力。此外, 李艳等^[9]采用 2-巯基乙醇原法制成了冻干药盒, 标记率>90%, -20℃条件下可保存 3 个月以上, 具有良好的体外稳定性。

1.1.2 动物实验

王雪娟等^[5]将 ^{99m}Tc-Rituximab 与 ^{99m}Tc-硫胶体(sulfur colloid, SC)分别注射于小鼠后足垫皮下, 结果: ^{99m}Tc-Rituximab 组 SLN 2~24 h 显影清晰, 次级及第 3 级淋巴结始终<0.2% ID(注射剂量百分比, percent of injected dose), ^{99m}Tc-SC 组次级及第 3 级淋巴结 %ID 随时间延长而明显增加, 至 24 h 可达 6.45% ID 及 4.22% ID。研究结果表明 ^{99m}Tc-Rituximab 在 SLN 中滞留时间长, 次级淋巴结显影较少。^{99m}Tc-Rituximab 组及 ^{99m}Tc-SC 组注射部位 24 h 的滞留率分别为 22.14% 和 34.85%, 表明 ^{99m}Tc-Rituximab 注射部位清除快于 ^{99m}Tc-SC。

1.1.3 临床试验

Li 等^[10]首先对 100 例乳腺癌患者进行了^{99m}Tc-Rituximab 的初步临床研究, 所有患者行 SLNB 后均行腋窝淋巴结清扫, 显影时间长达 2~18 h, 成功率为 100%(100/100), 术前显影及术中 SLNB 探测到的 SLN 人均个数分别为 1.70 个和 2.62 个。SLNB 的灵敏度、特异度和准确度分别为 97.40%(75/77)、100%(23/23)和 98%(98/100)、假阴性率为 2.60%(2/77)。随后对 2 217 例乳腺癌患者进行了^{99m}Tc-Rituximab SLN 显影及 SLNB, 成功率分别为 98.78%和 99.86%, SLN 显影及 SLNB 探测到 SLN 的平均个数分别为 1.78 个和 2.85 个, 转移率为 25.25%, 平均每例患者的 SLN 转移数量为 1.43 个^[11]。单独应用^{99m}Tc-Rituximab 即具有较高的成功率。

1.2 ICG-Rituximab

丛斌斌等^[11]采用直接耦联法制备 ICG-Rituximab 示踪剂, 投射电镜测得其粒径为 200~300 nm, 标记率为 100%, 标记化合物分子完整, 免疫活性保留完全。小鼠行 ICG-Rituximab 和 ^{99m}Tc-SC 比较实验, 结果: ICG-Rituximab SLN 显影的时间为 (13.62±1.79) min, 且 48 h 内未见次级淋巴结显影, 而 ^{99m}Tc-SC 30 min 后可见次级淋巴结显影, ICG-Rituximab 与 ^{99m}Tc-SC 相比, 远端淋巴结显影较少。与 ICG 相比, ICG-Rituximab SLN 积聚更多的 ICG,

无需循淋巴管即可定位 SLN^[12]。田崇麟等^[13]对小鼠进行 ICG-Rituximab、ICG 对照实验, 结果显示: ICG-Rituximab 组 SLN 24 h 显像率 100%, 次级淋巴结显像率始终低于 20%, 而 ICG 组 SLN 及次级淋巴结显影率随时间延长逐渐降低, 分别由 6 h 的 100%、80% 降至 12 h 的 30%、30%, 表明 ICG-Rituximab 较 ICG 能够清晰持续定位 SLN 以及显影较少的次级淋巴结。

2 以 CD206 为靶点的 SLN 示踪剂

CD206 在巨噬细胞表面高表达, 且每个受体的结合位点大于 2 个, 而且每 15 分钟在胞质膜与内体之间不断循环, 可以结合更多的配体^[14]。以 CD206 为靶点的示踪剂均以甘露糖为基础进行标记。

2.1 药物特点

Vera 等^[15]首先报道了 ⁹⁹Tc^m-DTPA-甘露糖-右旋糖酐 (⁹⁹Tc^m-DTPA-mannosyl-dextran) 的合成, 它的相对分子量为 35 000, 平均直径 7 nm, 以右旋糖酐为骨架, 每单位右旋糖酐, 连接 55 个单位甘露糖基和 8 个单位 DTPA, 标记率 >98%, 有良好的体外稳定性, 放射性比活度为 7.4×10^7 GBq/mol, 测得 Kd 为 (0.12 ± 0.07) nmol/L。Hoh 等^[16]在 I 期临床试验中研究制备 ⁹⁹Tc^m-DTPA-mannosyl-dextran 的双组份试剂盒, 其放化纯度为 98%, 5℃ 下储存时间超过 6 个月。到目前为止, ⁹⁹Tc^m-tilmanocept 注射液 (又称 ⁹⁹Tc^m-DTPA-mannosyl-dextran) 是近 30 年来美国食品药品监督管理局批准的第一个用于定位淋巴结的诊断药物, 在 2013 年被美国食品药品监督管理局批准用于乳腺癌和黑色素瘤的淋巴显像及定位, 2014 年, 批准扩展用于临床淋巴结阴性口腔鳞状细胞癌的淋巴显像。杨春慧等^[17]和李洪玉等^[18]采用羧基 ⁹⁹Tc^m 标记 S-半胱氨酸基团的甘露糖基化右旋糖苷衍生物得到 ⁹⁹Tc^m-(CO)₃-DCM-1, 其放化纯度 >90%, 有良好的体外稳定性。

2.2 动物实验

Vera 等^[15]将 ⁹⁹Tc^m-DTPA-mannosyl-dextran 及过滤后的 ⁹⁹Tc^m-SC 分别注射于兔子足垫, 结果发现: ① ⁹⁹Tc^m-DTPA-mannosyl-dextran SLN 提取 (即腓窝提取, popliteal extraction, PE) 显著高于过滤后的 ⁹⁹Tc^m-SC, 1 h 和 3 h 分别为 $(90.1 \pm 10.7)\%ID$ vs. $(78.8 \pm 6.5)\%ID$ 、 $(97.7 \pm 2.0)\%ID$ vs. $(67.4 \pm 26.8)\%ID$, SLN 滞留性强, 向次级淋巴结迁移少。② ⁹⁹Tc^m-DTPA-

mannosyl-dextran 有更快的注射部位清除率, 兔子足垫在 1 h 和 3 h 的 %ID 均显著低于过滤后的 ⁹⁹Tc^m-SC, 但两种示踪剂在 1 h 及 3 h SLN %ID 未见显著差异。李洪玉等^[18]给大鼠右后足垫注射 ⁹⁹Tc^m-(CO)₃-DCM-1, SLN %ID >30%, SLN 提取最高为 97.7%, 显示出 SLN 高摄取及高提取。

2.3 临床试验

⁹⁹Tc^m-tilmanocept (Lymphoseek) 在国外已经完成了 III 期临床试验。多个 I 期临床实验证实 ⁹⁹Tc^m-tilmanocept 较过滤后的 ⁹⁹Tc^m-SC 有更快的注射部位清除率和等效 SLN 摄取^[18-19]。Wallace 等^[13]进行 I 期临床实验比较 ⁹⁹Tc^m-tilmanocept 与过滤后 ⁹⁹Tc^m-SC 的平均清除半衰期, 其结果分别为 (2.72 ± 1.57) h vs. (49.5 ± 38.5) h, 表明 ⁹⁹Tc^m-tilmanocept 注射部位清除快速。由同一组研究人员对黑色素瘤患者进行一个 ⁹⁹Tc^m-tilmanocept I 期临床试验, 也发现了类似结果^[21]。Baker 等^[20]用 ⁹⁹Tc^m-tilmanocept 联合活性蓝染料显像与过滤后的 ⁹⁹Tc^m-SC 联合活性蓝染料进行比较评价乳腺癌患者, 结果发现, ⁹⁹Tc^m-tilmanocept 联合活性蓝染料显像诊断的患者切除 SLN 较少, 但有相似的淋巴转移比例。Leong 等^[21]对 78 例患者 (47 例黑色素瘤和 31 例乳腺癌) 进行 ⁹⁹Tc^m-tilmanocept II 期临床试验, SLN 显影及 SLNB 的成功率分别为 94.5% 和 96.2%, SLNB 发现的转移率为 13.7%。Wallace 等^[22]多中心 III 期临床试验比较 ⁹⁹Tc^m-tilmanocept 和活性蓝染料, 结果发现 ⁹⁹Tc^m-tilmanocept 比活性蓝染料成功率更高, 识别的淋巴结及转移淋巴结更多, 有更高的转移率。类似的多中心 III 期临床试验在黑色素瘤中得到相似的结果^[23]。Tokin 等^[24] Meta 分析 ⁹⁹Tc^m-tilmanocept 与 ⁹⁹Tc^m-人血清白蛋白, 结果: 成功率分别为 99.99% 和 95.91%, SLN 人均个数分别为 2.16 个及 1.67 个, 结果表明 ⁹⁹Tc^m-tilmanocept 有更高的成功率并可探测到更多的 SLN。

3 以 CD206 为靶点的荧光放射性 SLN 示踪剂

放射性核素显像和荧光成像技术在空间和时间分辨率、穿透性、灵敏度方面互补。放射性核素 γ 显像穿透性强, 适宜术前显像; 荧光成像能够提供更高的空间和时间分辨率, 但穿透性弱, 更适宜表面组织的术中成像。放射性核素有半衰期, 而荧光染料没有物理半衰期, 可长时间保持高强度荧光, 注射后数天内均可进行术中荧光成像。研制新型多

功能靶向探针联合术中机器人辅助系统为前列腺癌、结肠癌和肺癌等肿瘤 SLNB 提供更多可能性。

3.1 药物特点

Ting 等^[25]用 N-羟基琥珀酰亚胺活性酯法耦联¹⁸F-硼酸酯、Cy7 制备 PET/NIR 双探针, 随后连接 tilmanocept, 合成¹⁸F-Cy7-tilmanocept。Emerson 等^[26]、Liss 等^[27]和 Qin 等^[28]用核素(⁹⁹Tc^m/⁶⁸Ga)标记荧光(Cy7/IRDye800CW)共价结合的 tilmanocept 制备核素/荧光双探针或三探针, 该类探针均具有高放射性化学纯度、高荧光纯度及良好的体内外稳定性。Ting 等^[25]和 Emerson 等^[26]制备的¹⁸F-Cy7-tilmanocept 和⁹⁹Tc^m-Cy7-tilmanocept 具有较高的放射性比活度, 分别为 $3.7 \times 10^4 \sim 185 \times 10^4$ GBq/mol、 40×10^6 GBq/mol。此外, Qin 等^[28]制备的 [⁹⁹Tc^m][⁶⁸Ga]IRDye800CW-tilmanocept 是第一例双重放射性标记荧光靶向分子示踪剂, 可以实现术前、术中两次显像及定量测量, 从注射药物后到术中探测有较长的时间间隔, 且将 IRDye800CW-tilmanocept 制成冻干药盒, 简化了标记过程。Emerson 等^[26]测得⁹⁹Tc^m-Cy7-tilmanocept 的 Kd 为 (0.25 ± 0.10) nmol/L, 接近于⁹⁹Tc^m-tilmanocept 的 Kd $[(0.42 \pm 0.31)$ nmol/L], 表明光学探针的连接没有显著改变受体亲和力。

3.2 动物实验

Ting 等^[25]将¹⁸F-Cy7-tilmanocept 注射于小鼠后足垫皮下, 1 h SLN 即可显影, SLN 与次级淋巴结摄取比为 91:9, 显示 SLN 高提取, 次级淋巴结摄取较少。Emerson 等^[26]给小鼠右后足垫分别注射低剂量(未饱和剂量)或高剂量(饱和剂量)的⁹⁹Tc^m-Cy7-tilmanocept, 结果表明, 低剂量组小鼠的%ID、SLN 提取、SLN 吸收速率常数和荧光强度峰值显著高于高剂量组, 结果证实了受体介导的 SLN 摄取未饱和和低剂量时, 所有示踪剂滞留在 SLN, 而高剂量组示踪剂饱和 SLN 内所有受体后^[3], 进入远端淋巴结。Liss 等^[27]在兔子后足垫注射⁹⁹Tc^m-IRDye800CW-tilmanocept 后发现 SLN 在 1 h 内显影, 并在 SLN 中保留至少 36 h, SLN 提取示踪剂>95%。Qin 等^[28]在小鼠后足垫注射 [⁹⁹Tc^m][⁶⁸Ga]IRDye800CW-tilmanocept, 可以进行⁶⁸Ga 术前和荧光术中两次成像, 以及⁶⁸Ga SUV 测定和术中⁹⁹Tc^m核数计数两次定量, 且 SLN 72 h 内保持高荧光强度, 未见明显变化。Liss 等^[29]在超声引导下经比格犬直肠给予前列腺注射 [⁹⁹Tc^m][⁶⁸Ga]IRDye800CW-tilmanocept, 术

前 PET/CT 定义 SLN 的标准为大于 SUV_{max} 5% 的淋巴结, 结果发现术前 PET/CT 确定的 SLN 均为荧光淋巴结, 提示 100%一致, 荧光淋巴结中 83% 为 PET/CT 定义的 SLN, 表明术前 PET/CT 与术中荧光定位 SLN 有高度的一致性。

4 总结与展望

SLNB 成功应用于乳腺癌和黑色素瘤, 但在其他肿瘤中仍然存在争议, 主要是受到常规示踪剂的限制。新型靶向示踪剂具有注射部位清除速度快、SLN 高摄取以及较少的远端淋巴结显影等优点。新型靶向示踪剂的临床试验展示了 SLN 探测的高成功率。多功能靶向示踪剂结合术中机器人辅助系统, 一次注射, 即可进行术前放射性核素显像和术中荧光成像, 放射性核素显像大空间高灵敏度与荧光成像小空间高分辨率相互补, 且两次成像可间隔数天进行, 为 SLNB 扩展到其他肿瘤中提供了更大的可能性。

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 张晶洁负责综述撰写; 张万春负责审阅及最终版本修订; 李晓敏、马乐负责综述审阅。

参 考 文 献

- [1] Lucci A, Mccall LM, Beitsch PD, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(24): 3657-3663. DOI:10.1200/JCO.2006.07.4062.
- [2] Bluemel C, Herrmann K, Giammarile FA, et al. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 42(11):1750-1766. DOI:10.1007/s00259-015-3135-1.
- [3] Wallace AM, Hoh CK, Vera DR, et al. Lymphoseek: a molecular radiopharmaceutical for sentinel node detection[J]. Ann Surg Oncol, 2003, 10(5): 531-538. DOI:10.1245/ASO.2003.07.012.
- [4] Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, et al. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy[J]. Curr Dir Autoimmun, 2005, 8: 140-174. DOI: 10.1159/000082102.
- [5] 王雪鹃, 杨志, 林保和, 等. 前哨淋巴结显像剂⁹⁹Tc^m-IT-Rituximab 的制备及其定位性能[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2006, 26(4): 226-230. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2006.04.010. Wang XJ, Yang Z, Lin BH, et al. The preparation and localization study of a novel sentinel lymphoscintigraphy agent⁹⁹Tc^m-IT-Rituximab [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2006, 26(4): 226-230. DOI:

- 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2006.04.010.
- [6] Stopar TG, Mlinaric-Rascan I, Fettich J, et al. Tc-99m-rituximab radiolabelled by photo-activation: a new non-Hodgkin's lymphoma imaging agent[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006, 33(1): 53-59. DOI: 10.1007/s00259-005-1838-4.
- [7] Malviya G, Anzola KL, Podestà E, et al. ^{99m}Tc-labeled rituximab for Imaging B lymphocyte infiltration in inflammatory autoimmune disease patients[J]. Mol Imaging Biol, 2012, 14(5): 637-646.
- [8] Pandey U, Kameswaran M, Sarma HD, et al. Tc-99m carbonyl DTPA-Rituximab: Preparation and preliminary bioevaluation[J]. Appl Radiat Isot, 2014, 86(86): 52-56. DOI: 10.1016/j.apradiso.2013.12.036.
- [9] 李艳, 李因, 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(z1): 85-89.
- 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]. Isotopes, 2011, 24(z1): 85-89.
- [10] Li N, Wang XE, Lin BH, et al. Clinical evaluation of Tc-99m-Rituximab for sentinel lymph node mapping in breast cancer patients[J]. J Nucl Med, 2016, 57(8): 1214-1220. DOI: 10.2967/jnumed.115.160572.
- [11] 丛斌斌, 孙晓, 宋现让, 等. 新型前哨淋巴结示踪剂的制备及动物实验研究[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(3): 245-250. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.03.007.
- Cong BB, Sun X, Song XR, et al. The preparation and experimental study of a new sentinel lymph node tracer[J]. Chin Oncol, 2016, 26(3): 245-250.
- [12] Cong BB, Sun X, Song XR, et al. Preparation study of indocyanine green-rituximab: A new receptor-targeted tracer for sentinel lymph node in breast cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(30): 47526-47535. DOI: 10.18632/oncotarget.10204.
- [13] 田崇麟, 孙晓, 刘雁冰, 等. 乳腺癌前哨淋巴结活体示踪剂的新型示踪剂的动物模型研究[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(7): 569-573. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.07.002.
- Tian CL, Sun X, Liu YB, et al. The study of a novel tracer for breast cancer sentinel lymph node biopsy in an animal model[J]. Chin Oncol, 2016, 26(7): 569-573.
- [14] Cope FO, Abbruzzese B, Sanders J, et al. The inextricable axis of targeted diagnostic imaging and therapy: An immunological natural history approach[J]. Nucl Med Biol, 2016, 43(3): 215-225. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2015.11.007.
- [15] Vera DR, Wallace AM, Hoh CK, et al. A synthetic macromolecule for sentinel node detection: ^{99m}Tc-DTPA-mannosyl-dextran[J]. J Nucl Med, 2001, 42(6): 951-959.
- [16] Hoh CK, Wallace AM, Vera DR. Preclinical studies of [(99m)Tc] DTPA-mannosyl-dextran[J]. Nucl Med Biol, 2003, 30(5): 457-464. DOI: 10.1016/S0969-8051(03)00028-3.
- [17] 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 labeled dextran conjugates[J]. Isotopes, 2012, 25(3): 149-154.
- [18] 李洪玉, 梁积新, 杨春慧, 等. ^{99m}Tc 标记右旋糖苷衍生物 DCM-1 的淋巴结摄取和显像[J]. 同位素, 2013, 26(1): 16-22. DOI: 10.7538/tws.2013.26.01.0016.
- Li HY, Liang JX, Yang CH, et al. Lymph nodes distribution and imaging study of ^{99m}Tc labeled dextran conjugate DCM-1[J]. Isotopes, 2013, 26(1): 16-22.
- [19] Wallace AM, Hoh CK, Ellner SJ, et al. Lymphoseek: a molecular imaging agent for melanoma sentinel lymph node mapping[J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(2): 913-921. DOI: 10.1245/s10434-006-9099-4.
- [20] Baker JL, Pu MY, Tokin CA, et al. Comparison of [(99m)Tc] tilmanocept and filtered [(99m)Tc]Sulfur colloid for identification of SLNs in breast cancer patients[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(1): 40-45. DOI: 10.1245/s10434-014-3892-2.
- [21] Leong SP, Kim J, Ross M, et al. A phase 2 study of (99m)Tc-Tilmanocept in the detection of sentinel lymph nodes in melanoma and breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(4): 961-969. DOI: 10.1245/s10434-010-1524-z.
- [22] Wallace AM, Han LK, Pivoski SP, et al. Comparative evaluation of [^{99m}Tc]tilmanocept for sentinel lymph node mapping in breast cancer patients: results of two phase 3 trials[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(8): 2590-2599. DOI: 10.1245/s10434-013-2887-8.
- [23] Sondak VK, King DW, Zager JS, et al. Combined analysis of phase III trials evaluating [Tc-99m]tilmanocept and vital blue dye for identification of sentinel lymph nodes in clinically Node-Negative cutaneous melanoma[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(2): 680-688. DOI: 10.1245/s10434-012-2612-z.
- [24] Tokin CA, Cope FO, Metz WL, et al. The efficacy of Tilmanocept in sentinel lymph node mapping and identification in breast cancer patients: a comparative review and meta-analysis of the ^{99m}Tc-labeled nanocolloid human serum albumin standard of care[J]. Clin Exp Metastasis, 2012, 29(7): 681-686. DOI: 10.1007/s10585-012-9497-x.
- [25] Ting R, Aguilera TA, Crisp JL, et al. Fast F-18 labeling of a Near-Infrared fluorophore enables positron emission tomography and optical imaging of sentinel lymph nodes[J]. Bioconjug Chem, 2010, 21(10): 1811-1819. DOI: 10.1021/bc1001328.
- [26] Emerson DK, Limmer KK, Hall DJ, et al. A receptor-targeted fluorescent radiopharmaceutical for multireporter sentinel lymph node imaging[J]. Radiology, 2012, 265(1): 186-193. DOI: 10.1148/radiol.12120638.
- [27] Liss MA, Farshchi-Heydari S, Qin ZA, et al. Preclinical evaluation of Robotic-Assisted sentinel lymph node fluorescence imaging[J]. J Nucl Med, 2014, 55(9): 1552-1556. DOI: 10.2967/jnumed.114.140871.
- [28] Qin ZT, Hoh CK, Hall DJ, et al. A tri-modal molecular imaging agent for sentinel lymph node mapping[J]. Nucl Med Biol, 2015, 42(12): 917-922. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2015.07.011.
- [29] Liss MA, Stroup SP, Qin ZT, et al. Robotic-assisted fluorescence sentinel lymph node mapping using multimodal image guidance in an animal model[J]. Urology, 2014, 84(4): 9-14. DOI: 10.1016/j.urology.2014.06.021.