

乳腺癌前哨淋巴结活检术新型示踪剂的研究进展

李盼盼¹, 王永胜^{2,3}

1. 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250200;
2. 山东大学附属山东省肿瘤医院乳腺病中心, 山东 济南 250117;
3. 山东省医学科学院, 山东 济南 250062

[摘要] 随着前哨淋巴结活检术成为临床腋窝淋巴结阴性的早期乳腺癌患者的标准处理模式, 关于活检示踪剂的研究成为乳腺癌研究的热点之一。目前, 临床上应用较多的示踪剂包括蓝染料、核素及二者的结合, 但这两种示踪剂存在的某些不足导致发达国家仅有60%的患者进行前哨淋巴结活检, 中国仅占约5%, 其他发展中国家更少。近年来, 各种新型示踪剂的研究层出不穷, 如吲哚菁绿、使用微气泡的对比增强超声和超顺磁性氧化铁颗粒等。该文回顾了这三种物质的特性及作为示踪剂的相关研究, 这些新型示踪技术仍处于初级研究阶段, 有待于进一步实验以便临床应用。

[关键词] 乳腺癌; 前哨淋巴结活检术; 示踪剂

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.12.011

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)12-1031-06

Research on the new tracer of sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients LI Panpan¹, WANG Yongsheng^{2,3} (1. Shandong Academy of Medical Science, and School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan, Jinan 250200, Shandong Province, China; 2. Breast Cancer Center, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250117, Shandong Province, China; 3. Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, Shandong Province, China)

Correspondence to: WANG Yongsheng E-mail: wangysh2008@aliyun.com

[Abstract] Sentinel lymph node biopsy has been proved to be the standard treatment for early breast cancer patients with negative axillary lymph node. The study related to the tracer has become one of the hottest topics in breast cancer research. At present, the biopsy is often performed using the tracer of isotope, blue dye or both of them. However, some deficiencies of the 2 tracers restrained their applications, which resulted that the rate of the procedure is limited to only about 60% of patients in developed countries and less than 5% of patients in China and other developing countries. In recent years, a variety of new tracers have emerged, such as indocyanine green, contrast-enhanced ultrasound using microbubbles, superparamagnetic iron oxide nanoparticles. In this article, we introduced the characteristics of these 3 substances and reviewed the related research on the new tracers. In conclusion, the new tracers are still in the preliminary stage of research, and further research is needed for clinical application.

[Key words] Breast cancer; Sentinel lymph node biopsy; Tracer

目前, 前哨淋巴结活检术(sentinel lymph node biopsy, SLNB)已取代传统的腋窝淋巴结清扫术(axillary lymph node dissection, ALND)成为当前临床腋窝淋巴结阴性的早期乳腺癌患者的标准处理模式^[1]。当前, 国际上公认标准的SLNB是术前

3~24 h于乳腺肿瘤或乳晕周围注射核素示踪剂, 术前10~15 min注射蓝染料^[2], 术中结合 γ 探测仪和染料对前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)进行定位, 随后将其摘除进行病理检查。Kim等^[3]于2006年进行的一项含有8 000例患者的

Meta分析指出, 该方法的成功率为96%, 假阴性率为7.3%。但有研究显示, 发达国家患者中约有60%的患者接受了SLNB^[4], 在中国该比例低至5%^[5], 其他发展中国家甚至更低^[6]。

近年来不同的新型示踪剂开始尝试应用于乳腺癌SLNB。本文将回顾传统示踪剂的应用现状并介绍近年来新兴的三种示踪剂。

1 乳腺癌SLNB的传统示踪剂与应用现状

目前, 根据示踪剂的不同, 确定SLN的方法通常有3种: 使用蓝染料作为示踪剂; 使用核素作为示踪剂; 联合使用蓝染料和核素。目前, 国内外指南推荐联合使用蓝染料和核素进行乳腺癌的SLNB, 以获得较高的成功率和较低的假阴性率^[1]。

1.1 蓝染料法

蓝染料法要求检出所有蓝染淋巴管进入的第一个蓝染淋巴结。仔细检出所有蓝染的淋巴管是避免遗漏SLN、降低假阴性率的关键。对于蓝染料示踪剂, 国内较多应用亚甲蓝, 国外较多应用专利蓝及异舒泛蓝。不同蓝染料作为示踪剂进行SLNB的成功率和假阴性率相似^[2]。但是, 蓝染料颗粒小, 在乳腺组织内的弥散范围较广、染色的淋巴管较细, SLNB操作时需要更为仔细的解剖, 对外科医师而言需要更长的学习曲线。单用蓝染料法进行SLNB时, 即使经过较长的学习曲线, 仍然有较高的假阴性率^[2]。

1.2 核素法

核素示踪剂定位SLN是通过术前于乳腺原发肿瘤周围腺体和(或)皮下注射核素后, 术中利用 γ 探测器探测放射性计数, 依据放射性计数找到计数较高的淋巴结, 从而确定SLN的具体位置。目前常用的核素载体是硫胶体, 硫胶体作为单体, 经过一定时间的煮沸后, 可形成多聚体, 进而具备淋巴结靶向药物的特点。但煮沸过程这种物理学上的靶向化需要严格的质控, 质控不严格极易导致次级淋巴结显像。另外, 对于具备核医学学科医院, 核素示踪剂需要核医学学科的参与及ECT设备的介入, 增加了工作流程和环节, 进一步延长了SLNB的学习曲线。

而低级别和基层医院无核医学科, 进而无法应用核素示踪剂。更重要的是, 核素的载体硫胶体颗粒并没有通过中国食品药品监督管理局的批准。多种原因限制了核素示踪剂在临床实际工作中的推广使用。

联合利用染料肉眼可视、核素准确定位的特点, 获得高于90%的准确性和低至7.3%的假阴性率, 赢得众多外科医师的青睐。但由于以上各种因素, SLNB的进一步应用受到限制。国内SLNB的现状是大多医院仍然单用染料法进行SLNB。单用蓝染料对手术者技术水平有较高的要求, 易造成较高的假阴性率。对于早期乳腺癌患者而言, SLNB失败意味着必须接受ALND及其并发症, SLN假阴性则意味着术后腋窝随之增加的复发风险。

2 新兴示踪剂的研究

2.1 吲哚菁绿(indocyanine green fluorescence, ICG)

2.1.1 ICG药理学特性及SLN显像原理

ICG为暗绿色疏松状固体, 遇光和热易变质。ICG静脉注入人体后, 立刻与血浆蛋白结合, 随血液循环迅速分布于全身血管内, 高效率、有选择地被肝细胞摄取, 又从肝细胞以游离形式排泄到胆汁中, 经胆道入肠, 随粪便排出体外。由于排泄快, 一般正常人静注20 min约有97%在血流中由肝细胞摄取, 排泄于胆汁, 不参与体内化学反应, 无肠肝循环和淋巴逆流, 也不从肾等肝外脏器排泄。由于其与蛋白质结合, 色素不沉着于皮肤, 也不被其他组织吸收, 其最大吸收峰由780 nm转变为805 nm, 血中ICG浓度不受黄疸及溶血标本影响。临床上常用于检查肝功能及肝有效循环血量。

利用ICG特有的近红外线荧光光谱来成像, 将其注射于乳腺组织后, 通过荧光脉管成像系统的近红外光源(760 nm)激发产生荧光(820~830 nm), 荧光进而穿透人体组织, 利用成像仪可清晰直观地观察到皮下淋巴管的引流途径和SLN的显像位置, 因此成为近年来乳腺癌SLNB新型示踪剂的研究热点。ICG的荧光成像可由红外线荧光成像检测系统获得^[6], 其光源为发射

波长为760 nm的LED光源, 荧光成像检测系统为带有过滤器的电荷耦联摄像机, 其可过滤波长在820 nm以下的光源。LED灯有序排列在插件版上, 摄像机位于中间。荧光信号发射至数字摄像机上进而呈现在显示器上。ICG由皮下淋巴管向腋窝引流的途径就可以被成像仪追踪到, 如此便可清晰直观地观察到淋巴管的引流途径和SLN的显像位置。因此, 吲哚菁绿荧光显像被世界多个研究中心用于SLN显像。

2.1.2 ICG示踪剂的临床研究

我们在Pubmed数据库中检索出2005—2015年ICG作为示踪剂进行SLNB的16项研究数据^[6-21]。其中, 10项研究的ICG的成功率为100%^[10-11,13-16,18-21], 其余均达90%以上^[6-9,12,17]。8项对于ICG与单用蓝染料成功率比较的研究数据表明, ICG显著高于蓝染料^[8-11,14,18-19,21]。5项对于ICG与单用核素成功率比较的研究数据指出, ICG和核素差异无统计学意义^[10-11,14,18,20]。将假阴性率作为统计对象的6项研究结果显示, ICG的假阴性率显著低于单用蓝染料和单用核素^[9,12,14,19-21]。

各研究中ICG的剂量各不同, Kitai等^[6]及Sugie等^[9]的研究中ICG的剂量最大, 为25 mg, 其余研究所用剂量均小于15 mg^[7,9-21]。其次, ICG注射部位亦存在不同, Yamamoto等^[8]在超声引导下将ICG注射于可疑SLN附近, 而其余研究均注射至乳晕区, 后者中除Wishart等^[14]的研究为1 mL注射于皮内, 1 mL注射于皮下, 其余均注射至皮下。再者, 术中成像技术有所区别, Murawa等^[20]及Katai等^[6]的研究中未报道, Yamamoto等^[8]研究未使用, 其余均应用ICG荧光成像系统^[7,9-19,21]。此外, 9项关于淋巴管显像率的报道^[6,8,10,13,15-16,18-20]表明, 淋巴管不显像的比例在0%~40%之间。15项研究对平均摘除的淋巴结数进行比较, ICG平均摘除数为1.5~5.4, 明显高于蓝染料和核素^[6-12,14-21]。

操作方便、术中实时导航和高成功率等优势使得ICG成为近年来的研究热点, 但除个别患者出现轻度的皮肤反应外, 各项研究均未记录关于其安全性的讨论。此外, ICG具有以下缺

点: ① 颗粒较小, 具有第二、三级淋巴结显像的缺点。② 第一代的荧光探测仪必须在暗室中观察荧光, 无法显示人体组织; 第二代荧光探测仪荧光脉管成像系统虽然克服了这一缺陷, 在自然光条件下可在显示屏上获得荧光染色的淋巴管和淋巴结的实时图像, 但仍难以实现肉眼可见的实时操作。③ 穿透距离有限(1 cm), 深部的淋巴管及淋巴结无法观测到, 导致了荧光成像仪无法全景的对腋窝引流状况进行观察, 因此, 我们认为容易漏掉部分SLN, 这可能是产生假阴性率的主要原因之一。因此需要进一步的实验对其安全性进行探讨并尽力避免SLN遗漏以便更好地应用于临床。

2.2 使用微气泡的对比增强超声

2.2.1 微气泡物理特性

六氟化硫是一种惰性无毒气体, 在水溶液中溶解度极低。与冻干粉混合加入注射用0.9%NaCl溶液, 随即用力振摇, 即可产生六氟化硫微泡。微泡平均直径为2.5 μm左右, 90%的微泡直径低于6 μm, 99%的微泡直径低于11 μm。六氟化硫微泡可提高组织液超声回波率, 从而增强组织液与周围组织之间的对比度。在超声检查时, 可增强乳腺病变血管及淋巴管形成的显像效果, 从而可以帮助准确地定性。常规腋窝超声检查后, 术前1天于乳腺4个象限皮内注射0.2~0.5 mL含有平均直径为2.5 μm的磷脂标记的六氟化硫气体微气泡超声对比增强剂, 随后使用Acuson Sequoia™ 512扫描仪再次进行超声检查(该扫描仪可提供常规灰度图像、脉搏反冲图像、组织的对比超声图像及对比剂图像), 同时使用14HE的高频率探头^[22]。按摩乳腺10~30 s, 超声扫描仪下可见到达腋窝的淋巴管内对比剂的超声序图像, 沿淋巴管可见对比剂聚集的淋巴结, 进而通过灰度标来指导SLN的导丝定位^[22]。同时术前3~24 h于乳腺肿瘤及乳晕周围注射核素示踪剂, 术前10~15 min注射蓝染料, 术中结合伽马探测仪、蓝染料及导丝寻找SLN^[22]。

2.2.2 微气泡对比增强示踪剂的临床研究

Sever等^[22]于2009年首次对54例早期乳腺

癌患者使用六氟化硫气体进行SLNB, 其成功率为88.9%, 而核素、蓝染料及联合法成功率分别为88.9%、75.9%和96.0%。另外其2012年的80例患者的实验得出同样的结论^[23]。Cox等^[24]于2013年使用相同的方法对347例患者进行研究, 其中13.3%的患者SLNB失败, 成功率为87.7%, 假阴性率为6.7%。因此, 鉴于存在较低的成功率和较高的假阴性率, 其临床应用需要更多循证医学证据的支持。

2.3 超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)

2.3.1 SPIO物理特性及临床应用

铁羧葡胺是一种由羧基右旋糖酐包裹的超顺磁性氧化铁, 包裹着的氧化铁颗粒大小相当于大分子生物蛋白质。SPIO可由静脉或间质注射, 随即被肝脏、脾脏、淋巴系统及骨髓中单核巨噬细胞系统中的吞噬细胞吞噬, 接着由体内储存铁分解^[25]。由于氧化铁的超顺磁性, 在临床上主要用作肝脏磁共振成像对比剂, 当外部磁场接近SPIO时, 磁力计可探测到磁场变化, 有助于病灶的检出, 并且能够对局灶性肝脏病变的分类和定性提供更多的诊断信息。

SPIO作为新型示踪剂进行SLNB时主要依赖于其引起的局部磁场变化, 继而由可读数的手提磁力计进行检测, 该磁力计由永久磁铁和铁镍合金包裹, 永久磁铁于探测仪周围产生局部磁场, 同时使得铁等示踪剂具有磁力, 但探测仪周围磁力不均匀, 包裹在磁铁外的铁镍合金阻止外部磁场进入检测区域, 磁铁内的镍铁合金阻止内部磁场逸出检测区域, 从而使得磁场内磁力同源。SPIO皮下注射后, 数分钟即可到达SLN, 铁主要沉积于淋巴窦和被膜下, 而在转移病灶中, 主要沉积于淋巴结未受累部位^[26]。

2.3.2 SPIO示踪剂的临床研究

Shiozawa等^[27]术前10~15 min注射3 mL专利蓝和1.6 mL铁羧葡胺于30例患者乳晕周围皮下, 按摩数分钟后, 使用磁力计经皮可检测到SLN的磁力, 腋窝磁力计数升高的区域可能为SLN所在位置, 定位后切开皮肤, 结合磁力计和蓝染料

寻找SLN。他们指出SPIO和蓝染料的成功率分别为77%和80%。两者及其结合的灵敏度分别为83%、83%和86%。Douek等^[28]将SPIO与核素和蓝染料联合法进行比较, 发现两者SLN的成功率分别为94.4%和95%。SPIO灵敏度明显低于联合法, 但较单独使用蓝染料高; 此外, 该研究发现, 磁性示踪剂SLN平均摘除数(1.9)与联合法(2.0)差异无统计学意义, 但其与联合法的不一致率达6.9%, Anninga等^[29]关于黑色素瘤的研究显示, 两者不一致率达5.4%, 这可能为其产生假阴性率的原因之一。Thill等^[30]的研究显示, SPIO的成功率达98%, 核素法为97.3%。因此, 需进一步试验与标准技术进行比较及关于假阴性率和敏感性的研究。该技术操作方便、安全且与核素法等效, 同时摆脱了核素注射、与核医学科协作等问题。但主要缺点在于读取磁力读数时需移除切口处的金属拉钩及巨大的医疗花费; 此外, 其与联合法的不一致率及皮肤色素沉着亦为其局限所在^[28-29]。

3 结 论

SLNB是评估临床和影像学腋窝阴性的乳腺癌患者的标准模式。自从20世纪90年代开展SLNB后, 大幅度减少了如淋巴水肿、血肿、上肢麻木、伤口感染、肩关节活动受限及慢性疼痛等腋窝ALND的相关并发症。而目前SLNB标准模式是联合应用蓝染料和核素作为示踪剂^[31-32]。联合法行SLN诊断的高成功率和低假阴性率使得目前的新型示踪剂无法超越。但核素使用的立法问题导致SLNB的使用率仍较低。三种新型示踪剂各自均存在一些问题有待改善, 以与蓝染料和核素结合的双重示踪剂进行比较。

虽然部分研究显示, 新型示踪剂用于乳腺癌SLNB取得满意的成功率, 但考虑到较高的假阴性率且缺少足够的循证医学证据支持, 其仍不能替代现有的示踪技术用于SLNB。

[参 考 文 献]

- [1] LYMAN G H, TEMIN S, EDGE S B, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update

- [J] . Clin Oncol, 2014, 32(13): 1365–1383.
- [2] SIMMONS R M, SMITH S M, OSBORNE M P, et al. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization [J] . Breast, 2001, 7(3): 181–183.
- [3] KIM T, GIULIANO A E, LYMAN G H, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a meta-analysis [J] . Cancer, 2006, 106(1): 4–16.
- [4] GILL G, SNAC Trial Group of the Royal Australasian College of Surgeons (RACS) and NHMRC Clinical Trials Centre. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial [J] . Ann Surg Oncol, 2009, 16(2): 266–275.
- [5] LEONG S P, SHEN Z Z, LIU T J, et al. Is breast cancer the same disease in asian and western countries? [J] . World J Surg, 2010, 34(10): 2308–2324.
- [6] KITAI T, INOMOTO T, MIWA M, SHIKAYAMA T, et al. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer [J] . Breast Cancer, 2005, 12(3): 211–215.
- [7] SUGIE T, KINOSHITA T, MASUDA N, et al. Evaluation of the clinical utility of the ICG fluorescence method compared with the radioisotope method for sentinel lymph node biopsy in breast cancer [J] . Ann Surg Oncol, 2016, 23(1): 44–50.
- [8] YAMAMOTO S, MAEDA N, YOSHIMURA K, et al. Intraoperative detection of sentinel lymph nodes in breast cancer patients using ultrasonography-guided direct indocyanine green dye-marking by real-time virtual sonography constructed with three-dimensional computed tomography-lymphography [J] . Breast, 2013, 22(5): 933–937.
- [9] SUGIE T, SAWADA T, TAGAYA N, et al. Comparison of the indocyanine green fluorescence and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer [J] . Ann Surg Oncol, 2013, 20(7): 2213–2218.
- [10] SCHAAFSMA B E, VERBEEK F P, RIETBERGEN D D, et al. Clinical trial of combined radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer [J] . Br J Surg, 2013, 100(8): 1037–1044.
- [11] VORST J R, SCHAAFSMA B E, VERBEEK F P, et al. Randomized comparison of near-infrared fluorescence imaging using indocyanine green and ^{99m}Tc with or without patent blue for the sentinel lymph node procedure in breast cancer patients [J] . Ann Surg Oncol, 2012, 19(13): 4104–4111.
- [12] HIRCHE C, MOHR Z, KNEIF S, et al. High rate of solitary sentinel node metastases identification by fluorescence-guided lymphatic imaging in breast cancer [J] . Surg Oncol, 2012, 105(2): 162–166.
- [13] POLOM K, MURAWA D, NOWACZYK P, et al. Breast cancer sentinel lymph node mapping using near infrared guided indocyanine green and indocyanine green-human serum albumin in comparison with gamma emitting radioactive colloid tracer [J] . Eur J Surg Oncol, 2012, 38(2): 137–142.
- [14] WISHART G C, LOH S W, JONES L, et al. A feasibility study (ICG-10) of indocyanine green (ICG) fluorescence mapping for sentinel lymph node detection in early breast cancer [J] . Eur J Surg Oncol, 2012, 38(8): 651–656.
- [15] TAGAYA N, AOYAGI H, NAKAGAWA A, et al. A novel approach for sentinel lymph node identification using fluorescence imaging and image overlay navigation surgery in patients with breast cancer [J] . World J Surg, 2011, 35(1): 154–158.
- [16] AOYAMA K, KAMIO T, OHCHI T, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients using fluorescence navigation with indocyanine green [J] . World J Surg Oncol, 2011, 9(1): 157–164.
- [17] HIRCHE C, MURAWA D, MOHR Z, et al. ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy for axillary nodal staging in breast cancer [J] . Breast Cancer Res Treat, 2010, 121(2): 373–378.
- [18] HOJO T, NAGAO T, KIKUYAMA M, et al. Evaluation of sentinel node biopsy by combined fluorescent and dye method and lymph flow for breast cancer [J] . Breast, 2010, 19(3): 210–213.
- [19] ABE H, MORI T, UMEDA T, et al. Indocyanine green fluorescence imaging system for sentinel lymph node biopsies in early breast cancer patients [J] . Surg Today, 2011, 41(2): 197–202.
- [20] MURAWA D, HIRCHE C, DRESEL S, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by indocyanine green fluorescence [J] . Br J Surg, 2009, 96(11): 1289–1294.
- [21] TAGAYA N, YAMAZAKI R, NAKAGAWA A, et al. Intraoperative identification of sentinel lymph nodes by near-infrared fluorescence imaging in patients with breast cancer [J] . Am J Surg, 2008, 195(6): 850–853.
- [22] SEVER A, JONES S, COX K, et al. Preoperative localization of sentinel lymph nodes using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasonography in patients with breast cancer [J] . Br J Surg, 2009, 96(11): 1295–1299.
- [23] SEVER A R, MILLS P, JONES S E, et al. Preoperative sentinel node identification with ultrasound using microbubbles in patients with breast cancer [J] . AJR Am J Roentgenol, 2011, 196(2): 251–256.
- [24] COX K, SEVER A, JONES S, et al. Validation of a technique using microbubbles and contrast enhanced ultrasound (CEUS) to biopsy sentinel lymph nodes (SLN) in pre-operative breast cancer patients with a normal grey-scale axillary ultrasound [J] . Eur J Surg Oncol, 2013, 39(7): 760–765.
- [25] MENG Y, WARD S, COOPER K, et al. Cost-effectiveness of MRI and PET imaging for the evaluation of axillary lymph node metastases in early stage breast cancer [J] . Eur J Surg

- Oncol, 2011, 37(1): 40–46.
- [26] JOHNSON L, PINDER S E, DOUEK M, et al. Deposition of superparamagnetic iron-oxide nanoparticles in axillary sentinel lymph nodes following subcutaneous injection [J] . Histopathology, 2013, 62(3): 481–486.
- [27] SHIOZAWA M, LEFOR A T, HOZUMI Y, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer using superparamagnetic iron oxide and a magnetometer [J] . Breast Cancer, 2013, 20(3): 223–229.
- [28] DOUEK M, KLASSE J, MONNYPENNY I, et al. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the SentiMAG multicentre trial [J] . Ann Surg Oncol, 2014, 21(4): 1237–1245.
- [29] ANNINGA B, WHITE S H, MONCRIEFF M, et al. Magnetic technique for sentinel lymph node biopsy in melanoma: the MELAMAG trial [J] . Ann Surg Oncol, 2016, 23(6): 2070–2078.
- [30] THILL M, KURYLCIO A, WELTER R, et al. The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs radioisotope [J] . Breast Cancer, 2014, 23(2): 175–179.
- [31] CODY H S, FEY J, AKHURST T, et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures [J] . Ann Surg Oncol, 2001, 8(1): 13–19.
- [32] LYMAN G H, GIULIANO A E, SOMERFIELD M R, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer [J] . Clin Oncol, 2005, 23(30): 7703–7720.

(收稿日期: 2016-06-20 修回日期: 2016-09-07)