

EMLŐTUMOR SZCINTIGRÁFIÁS LEKÉPEZÉSE- MÓDSZERTANI ÚTMUTATÓ

(EANM Breast scintigraphy procedure guidelines for tumour imaging)

Bombardieri E., Aktolun C., Baum RP., Bishof-Delaloye A., Buscombe J., Chatal JF., Maffioli L., Moncayo R., Mortelmans L., Reske SN.

Fordította: Galuska László

Célkitűzés

Ezen dokumentum célja, hogy általános információt nyújtson az ismert vagy feltételezett emlő daganatos betegekben végzett emlő szcintigráfiáról. Az útmutató nem tartalmazza a szcintimammográfiában létező valamennyi eljárást. Csak a klinikai gyakorlatban jelenleg rutinszerűen alkalmazott ^{99m}Tc -SestaMIBI (2-metoxizobutilizonitril) és a ^{99m}Tc -Tetrofosmin (1,2 bis bis(2-etoxi-etilfoszfin)etán) emlő szcintigráfiás protokollt írja le. Mindazonáltal az útmutató nem tekinti ezt kizárólagosnak az összehasonlítható eredményeket nyújtó, egyéb hasznos nukleáris orvostani eljárásokkal szemben. Fontos annak megemlítése, hogy az anyagi eszközök és adottságok országoként és intézeteként is változnak. E dokumentum elsősorban a nukleáris medicina orvosok számára készült és segítséget kíván nyújtani a szcintimammográfiával jelenleg elérhető diagnosztikus információk optimalizálásához. Figyelembe vettük, áttekintettük és a szövegbe részben integráltuk a Nukleáris Medicina Társaság (SNM) megfelelő útmutatásait. Hasonlóan jártunk el a téma irodalmát illetően is, és a végső eredményt kitűnő szakemberek egy nemzetközi csoportjával megvitattuk.

1. Háttér információk és definíciók

Az emlő szcintigráfia egy nem invazív diagnosztikus eszköz, amely síkbeli és tomográfiás képeket szolgáltat, és általános információt nyújt a tumor életképességéről és sejtállományáról. Számos radioaktív anyagot alkalmaznak e módszer végzéséhez. Az emlő szcintigráfiára széles körben használt nyomjelzők lipofil kation analógok, mint a ^{99m}Tc -SestaMIBI, amely az e célra elsőként az U.S. A-ban bejegyzett radioaktív anyag volt, és a ^{99m}Tc -Tetrofosmin. Más radioaktív anyagokat is, köztük a ^{201}Tl -kloridot, és a ^{99m}Tc -MDP-t szintén ajánlanak a mellrák vizsgálatára. A ^{99m}Tc -SestaMIBI és a ^{99m}Tc -Tetrofosmin a technécium kis kation komplexei, amelyek a szívizomban és a különböző daganatokban halmozódnak. Felvételük mechanizmusát leírták, a sejtek transzmembrán elektromos

potenciáljának markerei, és legkifejezettebben a mitokondriumokban koncentrálódnak. A felvétel a fokozott energiafüggő anyagcserével és a sejt proliferációval kapcsolatos. Újabb közlemények bizonyítják, hogy a sejten történő felhalmozódásukat a több gyógyszerre rezisztens (multi drug) fehérjék túlzott expressziója csökkenti

2. Leggyakoribb indikációk

Bár jelenleg a mammográfiát tartják az emlőrák képalkotó vizsgálata fő módszerének, az emlő szcintigráfia a következő indikációkban játszik szerepet:

- emlőrák kimutatása, ha a mammográfia bizonytalan, elégtelen vagy határozatlan.
Főleg kétséges mikrokalcifikáció, vagy parenchimas torzulás, műtétet vagy biopsziát követő emlő hegszövet, mammográfiás vizsgálattal tömött emlőszövet esetén, és emlő implantátummal rendelkező egyéneknél szolgálhat kiegészítő eljárásként.
- a rák multicentrikus, multifokális, vagy bilaterális voltának felismerése
- multi drug rezisztencia vizsgálata
- kemoterápiás kezelésében a tumor válasz megítélése és előrejelzése

3. Kontraindikáció

3. 1. Terhesség esetén (akár gyanú esetén, akár bizonyított esetben) mindig figyelembe kell venni a diagnosztikus módszer során elérhető hasznot ill. a módszer lehetséges hátrányait.

3. 2. A szoptatást fel kell függeszteni, ha lehetséges 24 órára a radiofarmakon beadást követően.

3. 3. Bár néhány protokoll a vizsgálatot a beteg menstruációs ciklusa is ellenjavallja, e tényezőnek az emlő szcintigráfiára gyakorolt nyilvánvaló hatását nem publikálták.

4. Módszertan

4.1. A beteg előkészítése

4. 1. 1. Beteg előkészítés a vizsgálat előtt

A vizsgálat nem igényel speciális előkészítést. A technikusnak vagy az orvosnak részletesen ismertetni kell a tesztet a beteggel a vizsgálat előtt. A beteg derékig vetkőzzön le, és vegye le az ékszereit közvetlenül a vizsgálat előtt.

4. 2. Szükséges előzetes adatok

4. 2. 1. Az emlő fizikális vizsgálata

- A nukleáris medicina orvosnak részletes emlő fizikális vizsgálatot kell végezni, megállapítva a vizsgálat során a rendellenességeket. A lokoregionális nyirokcsomókat is meg kell vizsgálni.
- a beteg menstruációs ciklusa (még ha nem bizonyított is e tényező hatása az emlő szcintigráfiára);
- a legutolsó mammográfia eredménye, az előző 4 hétig visszamenőleg;
- az utóbbi időben végzett UH vizsgálat (tetszőleges), az előző 4 hétig visszamenőleg;
- egyéb lehetséges előző klinikai képalkotó vizsgálatok eredményei.
- korábbi emlő műtét, vagy bármely invazív diagnosztikus eljárás, mint ciszta leszívása, vagy finom-tű aspiráció (ha volt, a szcintigráfiát legalább 4 – 6 héttel el kell halasztani), és emlőműtét vagy sugárkezelés (a szcintigráfiát legalább 2 hónappal el kell halasztani, ha volt.)
- újabb keletű kemoterápia.

4.3. Radiofarmakon

4. 3. 1. ^{99m}Tc-SestaMIBI

4.3.1.1. Leírás

A SestaMIBI kereskedelmileg hozzáférhető Cardiolite néven. Ampullás kiszerelésben áll rendelkezésre, amely liofilizált formában Tetrokisz (2-metoxi izobutilizonitril) réz (Cu I) sóját, óntartalmú redukáló anyagot és hordozókat tartalmaz.

4. 3. 1. 2. Preparálás

A ^{99m}Tc-SestaMIBI úgy készül, hogy a steril fiziológiás sóoldatban hígított nátrium ^{99m}Tc-pertechnetát szükséges mennyiségét az ampullához hozzáadjuk, majd a gyártó cég utasításainak megfelelően 100° C hőmérsékleten 10 percig melegítjük.

4. 3. 1. 3. Minőségellenőrzés

A radioaktív koncentrációt az üveg aktivitásának kalibrált ionizált kamrában történő mérésével határozzuk meg. A radiokémiai tisztaságot TLC módszerrel igazoljuk. (Szolid fázis Baker-Flex alumínium oxid lemez, mobil fázis etanol>95% Rf SestaMIBI 1.0, nem kötött ^{99m}Tc-0.0). A kötődési hatékonysága > 90%.

4.3.1.4. Speciális elővigyázatosság

A készítményt steril fiziológiás sóoldattal kell feloldani, ha szükséges. A radiofarmakont elkészítése után 6 órán belül fel kell használni. Megfigyelték a radioaktív anyag bizonyos üvegek és fecskendő felszínéhez történő kifejezett kötődését.

4.3.2. ^{99m}Tc -Tetrofosmin

4.3.2.1. Leírás

A Tetrofosmin Myoview néven van kereskedelmi forgalomban. Üvegampullában áll rendelkezésre, amely 0,23 mg Tetrofosmint (1,2-bis bis(2-etoetilfoszfin)etán) liofilizált formában tartalmaz ólom kloriddal dehidrálnva, valamint di-nátrium-szulfoszalicilátot, és nátrium-di-glukonátot, és más hordozókat.

4.3.2.2. Preparálás

A ^{99m}Tc -Tetrofosmin úgy készül, hogy a steril fiziológiás sóoldatban hígított [^{99m}Tc] pertechnetát szükséges mennyiségét a gyártó cég utasításainak megfelelően az üveghez hozzáadjuk.

4.3.2.3. Minőségellenőrzés

A radioaktív koncentrációt az üveg aktivitásának kalibrált ionizált kamrában történő mérésével határozzuk meg. A radiokémiai tisztaságot ITCL/SG módszerrel igazoljuk. Aceton és diiklórometán 35:65 v/v elegyét, Gelman ITLC/SG csíkot (2cm x 20cm) használunk. A felhelyezés után a szabad ^{99m}Tc -pertechnetát a csúcsi részhez, a technécium ^{99m}Tc -Tetrofosmin a középső részhez, és minden komplex szennyeződés a kiindulási részhez fut. A jelzés hatékonysága > 90%.

4.4. A radiofarmakon beadása

A nyomjelző izotópot intravénás injekció formájában, az elváltozásra gyanús emlőhöz képest az ellenoldali kar vénájába adjuk be! Ha az elváltozás kétoldali, az injekció beadásának ideális helye a lábfej háti vénája. Szárnyastű behelyezése korrekt vénás hozzáférést biztosít a beadás előtt. A véna körüli extravazátum az érintett nem patológiás regionális nyirokcsomók láthatóvá válásához vezethet. Az injekciót 5-10 ml sóoldattal történő átmosás követi.

4.5. Alkalmazott aktivitás

- A radioaktív anyag aktivitását az Európai Atomenergiái Közösségi Egyezményt, és főleg annak 31. cikkelyét figyelembe véve kell alkalmazni, amelyhez az Európai Unió Tanácsa is csatlakozott (97/43/EURATOM Direktíva). Ezen Irányelv kiegészíti a 96/29EURATOM

Direktívát és garantálja az egyének egészségének védelmét az orvosi beavatkozással összefüggő ionizáló sugárzás veszélyét illetően. Ezen Irányelveknek megfelelően a Tagállamokat olyan szabályozások bevezetésére kötelezik, amelyek összhangba hozhatók e Direktívával. Ezen kritériumok egyike Diagnosztikus Referencia Szintek (DRL) meghatározása a radioaktív anyagokat illetően; ezeket standard-létszámú betegcsoportok, és általánosan körülírt eszközpark számára aktivitási szintekként határozzák meg. Várható, hogy e szintek nem lesznek nagyobbak a standard eljárások számára, ha a diagnosztikus és technikai kivitelezést tekintve a gyakorlat megfelelő. A fentiek miatt a következő aktivitást a SestaMIBI és a Tetrofosmin számára csak az irodalmi adatokon és az elfogadott tapasztalaton alapuló általános indikációnak kell tekinteni. Azonban meg kell jegyezni, hogy a nukleáris medicina orvosainak minden Tagországban el kell fogadni a DRL Szinteket és a helyi törvény által előírt szabályokat.

- A jó képalkotó vizsgálathoz szükséges ^{99m}Tc -SestaMIBI vagy ^{99m}Tc -Tetrofosmin aktivitás értékei 740 és 1110 MBq között mozognak. A helyi DRL szinteknél nagyobb aktivitású injekció adása elfogadott.

5. Sugárterhelés

(Egészséges egyének)

Radiofarmakon	A legnagyobb dózist kapó szerv mGy/MBq		Effektív dózis MSv/MBq		
	felöltt	gyermek (15 éves)	felöltt	gyermek (15 éves)	
^{99m}Tc -SestaMIBI	Vesék	0.036	0.043	0.0085	0.011
	Vastagbél	0.024	0.031		
	Vékonybél	0.015	0.018		
	Nyálmirigyek	0.014	0.017		
	Húgyhólyag	0.011	0.014		
^{99m}Tc -Tetrofosmin	Epehólyag	0.0270	0.0310	0.0070	0.0082
	Húgyhólyag	0.0260	0.0330		
	Vékonybél	0.0110	0.0140		
	Vastagbél	0.0180	0.0230		
	Vesék	0.0110	0.0130		

ICRP 80.

6. Adatgyűjtés

6.1. Műszerezettség

6. 1. 1. Egy vagy több fejfel ellátott gamma kamera szükséges a síkbeli és/vagy tomográfiás (SPECT) képek készítéséhez.

6. 1. 2. Gamma kamera minőségi ellenőrzés

Szigorú minőség-ellenőrzési programot kell rutinszerűen végezni, az egyes országok szabályai szerint, amint azt a 97/43/EURATOM Tanácsi Direktíva előírja.

6. 1. 3. Kollimátor

A gamma kamerát alacsony energiaigényű, nagy feloldóképességű kollimátorral kell ellátni.

6. 1. 4. A begyűjtéshez szükséges energia ablak 10% a ^{99m}Tc 140 keV foton-csúcsán.

6. 1. 5. Vizsgáló asztal

Egy speciális vizsgáló asztal (matrac) az emlő számára speciálisan tervezett kivágással, amely az emlő lelógó helyzetét teljes mértékben biztosítja, vagy egy oldalsó félkör alakú nyílással ellátott műanyaghab párna szükséges.

6.2. Felvételi irányok

6.2.1. Minden esetben, hason fekvő helyzetben laterális irányú, és háton fekvő helyzetben elülső irányú felvétel készül. A detektor érintse a beteg oldalát a feloldóképesség javítása érdekében. Hason fekvő oldalirányú (prone lateral) emlő képek készülnek úgy, hogy az oldalán fekvő beteg a fejét a matracon tartott karjaira helyezi. Ez a vetület a mély emlő struktúrák kiváló elkülönítést teszi lehetővé a szívizomtól és a májtól. Az ellenoldali emlőt az asztalhoz kell nyomni, megakadályozva így az aktivitás interferenciáját. Az axillát mindenképpen be kell vonni a laterális és az anterior nézetű vizsgálatba is: az axilláról tiszta képek készítéséhez a karokat fel kell emelni.

6.2.2. A képeket a következő sorrendben kell készíteni:

- hason fekvő laterális a feltételezett lézióknak megfelelően;
- az ellenoldali emlő hason fekvő laterális szcintigráfiája;
- háton fekvő (vagy álló helyzetű) anterior szcintigráfia.

6. 2. 3. Síkfelvételek paraméterei

- síkfelvételeket 5-10 perccel az injekció után lehet készíteni,
- egyenként 10 percig, 256x256 vagy nagyobb mátrixot használva. Elektronikus nagyítást lehet alkalmazni a pixel méret optimalizálásához, vagy a belső szervi aktivitás kizárásához.

6. 2. 4. Optimális képek

- SPECT képek (360°, 120 lépés, lépésenként 20 másodperc).

- Hason-fekvő oldalsó haránt szcintigráfia (30°).
- A mellbimbó vagy a lézió fölé helyezett markerekkel készült felvétel.
- A (multi-drug) rezisztencia megállapítása végett ugyanolyan körülmények között (1 órával az injekció után) készült késleltetett képeket kell készíteni.

6.3. Képfeldolgozás

6. 3. 1. A síkfelvelethez nincs különösebb feldolgozási eljárásra szükség. Csak a belső szervek fokozott aktivitásának maszkírozása szükséges. Az alacsony beütésszámú helyek megnövelésére a lineáris skála helyett a logaritmikus skála kell a képkijelzéshez.

6. 3. 2. SPECT végzésekor a gamma kamerák különböző típusait és a rendelkezésre álló programot (szoftver) figyelembe kell venni. A képfeldolgozás paramétereit gondosan kell megválasztani, hogy a képminőséget optimalizálni lehessen.

7. Interpretáció, leletezés

7.1. ^{99m}Tc-SestaMIBI vagy ^{99m}Tc-Tetrofosmin fiziológiás eloszlása

- A ^{99m}Tc-SestaMIBI fiziológiás in vivo halmozódása látható bizonyos szervekben. Elsősorban a nyálmirigy, pajzsmirigy, szívizom, máj, epehólyag, vékony és vastagbél, a vesék, húgyhólyag, a plexus chorioideus és a vázizmok mutatnak fiziológiás radiofarmakon felvételt. Öt perccel a beadása után kb. az injektált ^{99m}Tc-SestaMIBI 8%-a marad a keringésben. A kiürülési effektív fél-élettartam kb. 3 óra a szívet, és kb. 30 perc a májat illetően.
- Ami a ^{99m}Tc-Tetrofosminrel illeti, a beadott adag kevesebb, mint 5%-a marad a vérben 10 perccel a beadás után, és túlnyomóan az izmok veszik fel. Az effektív kiürülési felezési-ideje kb. 4 óra a szív, és 30 perc a májat illetően. Mindkét radioaktív anyag halvány homogén felvétele az emlőbe és az axillába normális. Fiziológiás radiofarmakon felvétel figyelhető meg a mellbimbókban.

7. 2. Az interpretáció kritériumai

- klinikai szempontok a scintimammográfias képalkotó vizsgálat kérésében
- a beteg klinikai anamnézise
- egyéb képalkotó vizsgálatok szerint a felvétel anatómiai lokalizációja.

- a nyomjelző izotóp felvételének intenzitása és jellegzetességei a képpalkotási adatok szerint. A gócos felvétel malignitásra gyanús, míg a diffúz és mérsékelt dúsulás gyakran jóindulatú betegséggel van összefüggésben. Meg kell említeni, hogy a mellbimbók gyakran mutatnak fiziológiás izotóp felvételt. Lokális, mély felvétel a hónaljárokban axilláris érintettség jelenlétére gyanús. Megjegyezni szükséges, hogy a planáris és felszínes felvétel a laterális nézetben rendszerint bőrredők általi felvételnek felel meg
- bármely más, előző klinikai, biokémiai és morfológiai vizsgálatokkal való összefüggés.
- a téves negatív eredmények okai: a lézió mérete, a beteg nem megfelelő testhelyzete, kemo- vagy radioterápia, rákos léziót utánzó fiziológiás izotóp felvételek, stb.
- a téves pozitív eredmények okai: műtermék, felvétel jóindulatú folyamatokban, terápia utáni felvétel

7.3. Leletezés

7.3.1. Általános adatok

- vizsgálat típusa
- dátum
- radiofarmakon (alkalmazott aktivitás, beadásának módja)
- a beteg anamnézisének összefoglalása
- a korábbi diagnosztikus vizsgálatokra vonatkozó valamennyi adat
- klinikai probléma

7.3.2. Leíró rész

- fokozott gócos izotóp felvétel hiánya vagy jelenléte az emlőben
- fokozott gócos izotóp felvétel hiánya vagy jelenléte a hónalj árokban
- összehasonlító analízis: a leleteket kapcsolatba kell hozni más korábbi információkkal, vagy más klinikai vagy eszközös vizsgálatok eredményeivel

7.3.3. Vélemény

- a jóindulatú, vagy malignus betegség világos diagnózisát kell megadni, ha ez lehetséges, amit a differenciál diagnózis értékelése követ, ha helyénvaló
- a szcintigráfia pontosságát befolyásoló tényezők magyarázata néha szükséges (a lézió mérete, műtermék, stb.)
- bizonyító erejű vélemény esetén további diagnosztikus vizsgálatokra, vagy megfelelő követésre javaslatot tenni.

8. Hibaforrások

- a lézió kis mérete (1 cm alatti léziók, eltéveszthetők)
- a radiofarmakon ellenoldali karba történő beadása utáni extravazáció, mivel ez abnormális felvételt okoz az axilláris régióban
- izotópszóródás a vizsgáló asztalon
- a beteg elmozdulása: nem megfelelő a beteg helyzete, az emlő nem lóg le teljesen, és a detektor nincs oly közel a beteghez, amilyen közel csak lehet
- ha mindkét emlő lelóg, az aktivitási interferencia fals pozitív eredményhez vezet az ellenoldali emlőben
- a rákos elváltozást elfedő vagy zavaró lokális kóros vagy fiziológias dúsulások
- zavaró citosztatikus kezelés, amely csökkenti a felvételt
- műtét utáni fokozott radiofarmakon halmozás
- sugárkezelést követő radiofarmakon halmozás

9. Nyitott kérdések

- Az emlő szcintigráfia manapság nem tartható rutinszerűen alkalmazott módszernek a primer emlőrák diagnózisában, vagy a hónalj rezisztenciával bíró beteg axilláris stádium beosztására. További vizsgálatok szükségesek azon betegcsoport meghatározására, akiknél az emlő szcintigráfia kiegészítő módszerként történő alkalmazása a várható legnagyobb előnnyel járhat.
- Újabb klinikai tanulmányok eredményei mutatják, hogy a hagyományos SPECT előnyei a planáris emlő szcintigráfiával összehasonlítva még mindig vitathatók, és nincs egyetértés az emlő betegségének diagnózisát illetően. Azonban a SPECT előnyösebb az axilláris érintettség kimutatásában. Az utóbbi időben néhány szerző pinhole vagy más kollimátor konfigurációt használva, elkötelezetten közelített az emlő vizsgálathoz és bizonyította, hogy ezen alkalmazás-specifikus képi leképzés tökéletesebb képeket nyújt az emlő és axilláris léziók esetén. E módszerek igen ígéretesek, és további klinikai vizsgálatok hívatottak őket megerősíteni.
- A ^{201}Tl és a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP alkalmazása emlő szcintigráfiára néhány tanulmányban szerepel. Ezek és más egyszerű foton emittáló radioaktív anyagok klinikai hasznosságát az emlő vizsgálatára mindmáig nem vizsgálták.

- Az onkológiai alkalmazások között az emlőrák az egyike a FDG-PET módszerrel a legalaposabban tanulmányozott betegségnek. A FDG-PET-et az invazív emlőrák diagnózisának stádium beosztására és újra-beosztására, valamint a kezelés hatásosságának monitorozására alkalmazzák. Jelenleg, az FDG-PET eredményei az elsődleges emlőrák felismerésében nem egységesek és meggyőzőek. Igen érdekes eredményeket kaptak az axilláris nyirokcsomók stádium beosztásával kapcsolatban. Az eredmények jól bizonyították az FDG-PET fölényét az anatómiai képalkotó módszerekkel szemben a távoli áttétek, kiújulás, és a kezelés monitorozása esetén. Jelenleg ezen alkalmazásokat az orvosok és a tudományos közösség is elfogadja.
- A ^{99m}Tc -SestaMIBI vagy ^{99m}Tc -Tetrofosminnal végzett szcintimammográfiát a multi-drug rezisztenciák (MDR) értékelésére használják. A daganatból történő fokozott kimosás összefüggni látszik a multi-drug rezisztencia fehérje túlzott expressziójával. E paraméter objektív mérésére a megfelelő kritériumokat még nem határozták meg.

10. A módszertani útmutató alkalmazása (Disclaimer)

Az Európai Társaság megszerkesztett és jóváhagyott egy útmutatót a magas minőségű nukleáris orvosi módszerek használatának elősegítésére. Ezen ajánlásokat nem lehet minden betegben és minden gyakorlati helyzetben alkalmazni. Az útmutató nem tartja úgy, hogy valamennyi alkalmas eljárást tartalmazza, és a hasonló eredmények elérésére irányuló egyéb eljárások pedig kizárhatók. Az adott klinikai helyzetben lévő betegcsoportok összetétele eltérő lehet, mivel a jellemző tulajdonságok rendszerint általánosabb keretben találhatóak. Az eljárás alkalmassága részben a betegségnek a beteg populációban történő gyakoriságától függ. Emellett, a betegellátásra felhasználható anyagi források az egyes európai országokban változhatnak, és ugyanígy az orvosi adottságok is. Ezek miatt az útmutatót nem lehet merev módon alkalmazni.

11. Ajánlott irodalom

1. Allen MW, Hendi P, Bassett L, Phelps ME, Gambhir SS. A study on the cost effectiveness of sestamibi scintimammography for screening women with dense breasts for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 55: 243-258.
2. Allen MW, Hendi P, Schwimmer J, Bassett L, Gambhir SS. Decision analysis for the cost effectiveness of sestamibi scintimammography in minimizing unnecessary biopsies. *Q J Nucl Med* 2000; 44: 168-185.
3. Alonso O, Delgado L, Nunez M et al Predictive value of ^{99m}Tc -sestamibi scintigraphy in the evaluation of doxorubicin based chemotherapy response in patients with advanced breast cancer. *Nucl Med Comm* 2002; 23: 765-771

4. Arslan N, Ozturk E, Ilgan S, et al. ^{99m}Tc-MIBI scintimammography in the evaluation of breast lesions and axillary involvement: a comparison with mammography and histopathological diagnosis. *Nucl Med Commun* 1999; 20: 317-325.
5. Bombardieri E, Crippa F. PET imaging in breast cancer. *Q J Nucl Med* 2001; 45: 245-56.
6. Buck A, Schirrmester H, Kuhn T, Shen C, Kalker T, Kotzerke J, Dankerl A, Glatting G, Reske S, Mattfeldt T. FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1317-23.
7. Buscombe JR, Cwikla JB, Holloway B, Hilson AJ. Prediction of the usefulness of combined mammography and scintimammography in suspected primary breast cancer using ROC curves. *J Nucl Med* 2001; 42: 3-8.
8. Cwikla JB, Buscombe JR, Kolasinska AD, Parbhoo SP, Thakrar DS, Hilson AJ. Correlation between uptake of Tc-99m sestamibi and prognostic factors of breast cancer. *Anticancer Res* 1999; 19: 2299-2304.
9. Cwikla JB, Kolasinska A, Buscombe JR, Hilson AJ. Tc-99m MIBI in suspected recurrent breast cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2000;15: 367-372
10. Danforth DN jr, Aloj L, Carrasquillo JA, Bacharach SL, Chow C, Zujewski J, Whatley M, Galen B, Merino M, Neumann RD. The role of ¹⁸F-FDG-PET in the local/regional evaluation of women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75: 135-46.
11. Danielsson R, Reihner E, Grabowska A, Bone B. The role of scintimammography with ^{99m}Tc-sestamibi as a complementary diagnostic technique in the detection of breast cancer. *Acta Radiol* 2000; 41: 441-445.
12. Del Vecchio S, Ciarmiello A, Pace L, et al. Fractional retention of technetium-^{99m}sestamibi as an index of p-glycoprotein expression in untreated breast cancer patients. *J Nucl Med* 1997; 38: 1348-1351.
13. Derebek E, Balci P, Alanyali H, et al. Detection of bilateral multifocal breast cancer using Tc-^{99m} sestamibi imaging. The role of delayed imaging. *Clin Nucl Med* 1999; 24: 590-593.
14. Diggles L, Mena I, Khalkhali I. Technical aspects of prone dependent-breast scintimammography. *J Nucl Med Tech* 1994; 22: 165-170. *Eur J Surg Oncol* 2002, 28:108-112
15. Fujii H, Nakamura K, Kubo A, et al. Preoperative evaluation of the chemosensitivity of breast cancer by means of double phase ^{99m}Tc-MIBI scintimammography. *Ann Nucl Med* 1998; 12: 307-312.
16. Fuster D, Vinolas N, Mallafre C, Pavia J, Martin F, Pons F. Tetrofosmin as predictor of tumour response. *Q J Nucl Med* 2003; 47: 58-62.
17. Greco C, Crippa F, Agresti R, Seregini E, Gerali A, Giovanazzi R, Micheli A, Asero S, Ferraris C, Gennaro M, Bombardieri E, Cascinelli N. Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 630-5.
18. Higley B, Smith FW, Smith T, et al. Technetium-^{99m}-1,2-bis[bis(2-ethoxyethyl) phosphino] ethane: human biodistribution, dosimetry and safety of a new myocardial perfusion imaging agent. *J Nucl Med*. 1993;34:30-38.
19. Horne T, Pappo I, Cohen-Pour M, Baumer M, Orda R. ⁹⁹Tc(m)-tetrofosmin scintimammography for detecting breast cancer: a comparative study with ⁹⁹Tc(m)-MIBI. *Nucl Med Commun*. 2001 Jul;22(7):807-11.
20. Horne T, Pappo I, Cohenpour M, Mindlin L, Orda R. ⁹⁹Tc-MIBI scintimammography for the detection of breast malignancies: the contribution of the count ratio to specificity. *Nucl Med Commun* 1999; 20: 511-516.
21. ICRP Publication 80 Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. *Annals of ICRP* 1998 28: 3; Pergamon Press, Oxford
22. Imbriaco M, Del Vecchio S, Riccardi A, et al. Scintimammography with ^{99m}Tc-MIBI versus dynamic MRI for non-invasive characterization of breast masses. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 56-63.
23. Jain D. Technetium-^{99m} labeled myocardial perfusion imaging agents. *Semin Nucl Med*. July 1999;29:221-236.

24. Kao CH, Tsai SC, Liu TJ, Ho YJ, Wang JJ, Ho ST, ChangLai SP. P-glycoprotein and multidrug resistance-related protein expressions in relation to technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography findings. *Cancer Res* 2001; 61: 1412-1414.
25. Khalkhali I, Baum JK, Villanueva-Meyer J et al 99mTc-sestamibi breast imaging for the examination of patients with dense and fatty breasts: multicenter study *Radiology* 2002;222:149-155
26. Khalkhali I, Diggles LE, Taillefer R, Vandestreek PR, Peller PJ, Abdel-Nabi HH. Procedure guideline for breast scintigraphy. *Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med* 1999; 40: 1233-1235.
27. Khalkhali I, Itti E Functional breast imaging using the single photon technique *Nucl Med Commun* 2002; 23:609-611
28. Khalkhali I, Villanueva-Meyer J, Edell SL, et al. Diagnostic accuracy of 99mTcsestamibi breast imaging: multicenter trial results. *J Nucl Med* 2000; 41: 1973-1979.
29. Leidenius MH, Leppanen EA, Tykka HT et al The role of Tc99m-sestamibi scintigraphy in combination with the triple assessment of primary breast cancer
30. Leung JW New modalities in breast imaging: digital mammography, positron emission tomography, and sestamibi scintimammography *Radiol Clin Noth* 2002;40:467-482
31. Lumachi F, Ferretti G, Povolato M, et al. Usefulness of 99m-Tc-sestamibi scintimammography in suspected breast cancer and in axillary lymph node metastases detection. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 256-259.
32. Maffioli L, Agresti R, Chiti A, et al. Prone scintimammography in patients with nonpalpable breast lesions. *Anticancer Res* 1996; 16: 1269-1274.
33. Maffioli L, Steens J, Pauwels EJ, Bombardieri E. Application of Tc-99m SestaMIBI in oncology. *Tumori* 1996; 82:12-21.
34. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Drucker MJ, Livingston RB. Monitoring the response of patients with locally advanced breast carcinoma to neoadjuvant chemotherapy using [technetium 99m]-sestamibi scintimammography. *Cancer* 1999; 85: 2410-2423.
35. Marian T, Szabo G, Goda K, et al. In vivo and in vitro multitracer analyses of Pglycoprotein expression-related multidrug resistance. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1147-54.
36. Mlikotic A, Mishkin FS. Visualization of the right atrial appendage during sestamibi scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2000; 25: 848-849.
37. Munch G, Nerverve J, Matsunari I, Schroter G, Schwaiger M. Myocardial technetium- 99m-tetrofosmin and technetium-99m-sestamibi kinetics in normal subjects and patients with coronary artery disease. *J Nuc/ Med.* 1997;38:428-432.
38. Obwegeser R, Berghammer P, Rodrigues M, et al. A head-to-head comparison between technetium-99m-tetrofosmin and technetium-99m-MIBI scintigraphy to evaluate suspicious breast lesions. *Eur J Nucl Med* 1999;26: 1553-1559.
39. Palmedo H, Biersack HJ, La Storia S, Maublant J, Prats E, Stegner HE, Bourgeois P, Hustinx R, Hilson AjW, Bischof Delaloye A Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: results of a prospective European multicentric trial *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 375-385
40. Palmedo H, Schomburg A, Grunwald F, et al. Scintimammography with Tc-99m MIBI in patients with suspicion of primary breast cancer. *Nucl Med Biol* 1996; 23: 681-684.
41. Palmedo H, Hensel J, Reinhardt M, von Mallek D, Matthies A, Biersack HJ. Breast cancer imaging with PET and SPECT agents: an in vivo comparison. *Nucl Med Biol* 2002; 29: 809-15.
42. Paz A, Melloul M, Cytron S, Koren R, Ohana G, Michalevich D, Gal R, Wolloch Y. The value of early and double phase 99Tcm-sestamibi scintimammography in the diagnosis of breast cancer. *Nucl Med Commun* 2000; 21:341-348.
43. Peller P, Khedkar N, Martinez C. Breast tumor scintigraphy. *J Nucl Med Tech* 1996; 24: 198-203.

44. Rem RF, Schoonjans JM, Kieper DA et al High-resolution scintimammography: a pilot study J Nucl Med 2002;43:909-915
45. Rodrigues M, Chehne F, Kalinowska W, Berghammer P, Zielinski C, Sinzinger H. Uptake of 99mTc-MIBI and 99mTc-tetrofosmin into malignant versus nonmalignant breast cell lines. J Nucl Med 2000; 41: 1495-1499.
46. Schillaci O, Scopinaro F, Spanu A, Donnetti M, Danieli R, Di Luzio E, Madeddu G, David V. Detection of axillary lymph node metastases in breast cancer with Tc- 99m tetrofosmin scintigraphy. Int J Oncol. 2002 Mar;20(3):483-7.
47. Spanu A, Schillaci O, Meloni GB, Porcu A, Cottu P, Nuvoli S, Falchi A, Chessa F, Solinas ME, Madeddu G. The usefulness of 99mTc-tetrofosmin SPECT scintimammography in the detection of small size primary breast carcinomas. Int J Oncol. 2002 Oct;21(4):831-40.
48. Spanu A, Dettori G, Nuvoli S, et al. 99mTc-Tetrofosmin SPET in the detection of both primary breast cancer and axillary lymph node metastasis. Eur J Nucl Med 2001; 28: 1781-94.
49. Sun SS, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Kao CH. Expression of drug resistance protein related to Tc-99m MIBI breast imaging. Anticancer Res 2000; 20: 2021-2025
50. Sun SS, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Lee JK, Kao CH. Expression of mediated Pglycoprotein multidrug resistance related to Tc-99m MIBI scintimammography results. Cancer Lett 2000; 153: 95-100.
51. Taillefer R, Robidoux A, Lambert R, et al. Technetium-99m-sestamibi prone scintimammography to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement. J Nucl Med 1995; 36: 1758-1765.
52. Taillefer R. The role of 99mTc-sestamibi and other conventional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis. Semin Nucl Med 1999; 29: 16-40.
51. Tiling R, Sommer H, Pechmann M, et al. Comparison of technetium-99m SestaMIBI scintimammography with contrast-enhanced MRI for diagnosis of breast lesions. J Nucl Med 1997; 38: 58-62.
52. Tiling R, Tatsch K, Sommer H, et al. Technetium-99m sestamibi scintimammography for the detection of breast carcinoma: comparison between planar and SPECT imaging. J Nucl Med 1998; 39: 849-56.
53. Tornai MP, Bowsher JE, Jaszczak RJ, Pieper BC, Greer KL, Hardenbergh PH, Coleman RE. Mammotomography with pinhole incomplete circular orbit SPECT. J Nucl Med 2003; 44: 583-93.
54. Vargas HI, Agbunag RV, Kalinowski A, et al The clinical utility of Tc-99m sestamibi scintimammography in detecting multicentric breast cancer Am Surg 2001; 67:1204-1208
55. Villanueva-Meyer J, Leonard MH, Briscoe E, et al. Mammoscintigraphy with technetium-99m SestaMIBI in suspected breast cancer. J Nucl Med 1996; 37: 926-930.
56. Wang HC, Sun SS, Kao A et al Comparison of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography ultrasonography in the diagnosis of breast cancer patients with mammographically dense breast Cancer Invest 2002; 20: 318-323.
57. Wu D, Gambhir SS. Positron emission tomography in diagnosis and management invasive breast cancer: current status and future perspectives. Clin Breast Cancer 2003; 4: S55-63.
58. Yang MD, Sun SS, Kao CH, Lin CC, Lee CC. Usefulness of technetium-99m tetrofosmin scintimammography to detect breast cancer in mammographically dense breasts. Cancer Invest. 2002; 20: 518-23.

A módszertani útmutató kibocsátásának dátuma: 2003. szeptember 2.