

Papel de la Medicina Nuclear en el cáncer de mama

The role of nuclear medicine in breast cancer

I. Tobalina Larrea, J. Genollá Subirats, G. Ríos Altolaquirre, V. Llorens Abando, J.C. Fombellida Cortazar

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital de Cruces.
Barakaldo. Bizkaia.
Correo electrónico: jgenolla@hcru.osakidetza.net

Introducción

En los últimos años la Medicina Nuclear ha incorporado nuevas técnicas, muy poco invasivas, que pueden jugar un papel importante en el diagnóstico, manejo terapéutico y pronóstico en el cáncer de mama.

Este desarrollo se ha debido a la aparición de nuevos radiotrazadores (compuestos marcados con isótopos radioactivos), que no sólo son capaces de localizar anatómicamente el lugar de la lesión, si no que pueden aportar parámetros biológicos y funcionales del tumor (vascularización, actividad proliferativa, metabólica, presencia de receptores, etc.), datos que pueden aumentar la sensibilidad y especificidad diagnóstica evitando biopsias de mama innecesarias. También algunas técnicas pueden tener un valor en la decisión terapéutica, actuar como factores pronósticos e indicadores de respuesta al tratamiento. Paralelamente a la aparición de nuevos trazadores se ha producido un gran avance con la mejora en el equipamiento tecnológico, con nuevos sistemas de detección y procesado de imágenes.

En esta revisión presentamos aquellas técnicas más innovadoras que en los últimos años se han desarrollado e introducido en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama; obviando abordar otros estudios ampliamente conocidos y asentados en la práctica clínica (gammagrafía ósea y determinación de marcadores tumorales).

Concretamente nos centraremos en los siguientes estudios:

1. Detección del Ganglio centinela mediante linfogammagrafía y rastreo intraoperatorio con sonda de captación.
2. Gammagrafía de mama con MIBI-99m Tc.
3. Tomografía por emisión de positrones.
4. Radioinmuno-gammagrafía con anticuerpos monoclonales.

Correspondencia:
Dr. I. Tobalina
Servicio Medicina Nuclear. Hospital de Cruces.
48903 Barakaldo. Bizkaia
Correo electrónico: jgenolla@hcru.osakidetza.net

Detección del ganglio centinela mediante linfogammagrafía y rastreo intraoperatorio con sonda de captación

Se denomina ganglio centinela al primer ganglio (pueden ser varios) que recibe el drenaje linfático de una tumoración.

En el cáncer de mama la afectación ganglionar tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. Por este motivo se realiza de forma rutinaria linfadenectomía axilar con el objetivo de realizar un correcto estadiaje y tomar en consecuencia una decisión terapéutica adecuada (1-3).

Debido a la implantación de los programas de "screening" cada vez es más frecuente el diagnóstico del cáncer de mama en fases precoces, lo que conlleva un pequeño tamaño tumoral y por lo tanto una menor probabilidad de afectación ganglionar en el momento del diagnóstico. La técnica de detección y análisis anatomopatológico del ganglio centinela pretende realizar un adecuado estadiaje que implique una cirugía menos agresiva.

La localización del ganglio centinela, su extirpación y estudio anatomopatológico nos informa de la probabilidad de que el resto de los ganglios linfáticos de drenaje estén afectados o no. En el caso de que el ganglio centinela no tenga afectación metastática la probabilidad de que el resto de los ganglios linfáticos estén infiltrados es baja, pudiendo evitar en muchos casos linfadenectomías innecesarias con la consiguiente disminución en la morbilidad (linfedema, disestesias, alteraciones motoras, episodios de tromboflebitis, etc.) (4-7).

Además, la técnica del ganglio centinela facilita realizar un exhaustivo análisis anatomopatológico, con un mayor número de cortes seriados del ganglio extirpado que se estudian mediante tinción con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica para citoqueratinas, que permite detectar en muchos casos la presencia de micrometástasis (microestadificación). Las micrometástasis pueden pasar desapercibidas en linfadenectomías convencionales debido al alto número de ganglios extirpa-

dos y enviados para su estudio. Se ha demostrado que incluso en carcinomas considerados "in situ" al realizar la extirpación dirigida del ganglio centinela se objetiva afectación metastática, lo cual modifica el diagnóstico. La realización de la linfogammagrafía también nos informa sobre regiones de drenaje linfático, como el caso de la cadena mamaria interna o adenopatías intramamarias, que no se extirpan de forma rutinaria y que pueden ser el primer escalón de diseminación tumoral.

La detección del ganglio centinela se puede realizar con el uso de colorantes (que tiñen los vasos linfáticos y ganglios de drenaje) y/o trazadores isotópicos (coloide marcado con 99m-Tc). En el caso de los trazadores isotópicos la técnica consiste en la inyección peritumoral, subcutánea o periareolar, en dependencia de la localización tumoral, del coloide marcado con 99m-Tc. El trazador coloideo, debido a mecanismos físicos de hiperpresión intersticial, se introduce en el sistema linfático y migra paulatinamente siguiendo el mismo proceso fisiológico que el de las células metastáticas. Pueden detectarse, dependiendo del tamaño del coloide utilizado, hasta 24 horas después de la inyección del trazador o los primeros ganglios de drenaje (ganglios centinelas) mediante una gammacámara. Así se obtiene un mapa de drenaje linfático, linfogammagrafía, y se procede a realizar unas marcas cutáneas de localización que orienten su extirpación en el acto quirúrgico (8-10).

En nuestro servicio realizamos cuatro inyecciones peritumorales de albúmina microcoloidal (Albu-res®) marcada con 99m-Tc (dosis total administrada 59'2 MBq); tras la inyección se le recomienda a la paciente que realice masajes periódicos en la zona para facilitar el drenaje linfático del trazador. A las 16 horas de la inyección realizamos imágenes gammagráficas en las proyecciones anterior y oblicua a 30º, con la zona de inyección peritumoral cubierta con plomo para evitar interferencias, y se procede al marcaje cutáneo de

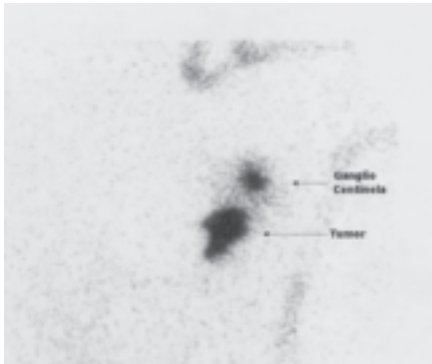


Foto 1: Linfogammagrafía positiva de un ganglio centinela axilar.

TABLA 1

Parámetros de eficacia diagnóstica de la biopsia del ganglio centinela. Datos de series, superiores a 50 pacientes, que realizan linfogammagrafía más rastreo intraoperatorio con sonda gamma.

AUTOR	Nº	EFICACIA	GC	VP	FN	VN	S	TFN	VPN
Nwariaku 98	119	96/119 (81)	18/26	26	1	69	96.3	3.7	98.6
Borgstein 98	104/130	116/130 (89.2)	26/44	44	1	59	97.8	2.2	98.3
Krag 98	443	413/443 (91.4)	60/101	101	13	291	88.6	11.4	95.7
Veronesi 99	376	371/376 (98.7)	73/168	168	12	191	93.3	6.7	94.1
Winchester 99	180	162/180 (90)	32/44	44	4	114	91.7	8.3	96.7
Jadeborg 99	79/91	64/79 (81)	14/19	19	1	44	95	5	97.8
Miner 99	57/82	80/82 (98)	-	12	1	42	92.3	7.7	97.7
Fraile 2000	132	127/132 (96)	-	48	2	77	96	4.0	97.3

GC: Gánglio Centinela
VN: Verdaderos Negativos
VPN: Valor Predictivo Negativo

VP: Verdaderos Positivos
S: Sensibilidad

FN: Falsos Negativos
TFN: Tasa de Falsos Negativos

localización del o de los ganglios centinelas. En el acto quirúrgico se realiza una incisión en la zona previamente marcada y mediante una sonda de captación se identifica el ganglio/s emisores de radioactividad y tras su extirpación se envía al servicio de anatomía patológica para su estudio (fotografías 1 y 2).

La realización del ganglio centinela está indicada en pacientes programadas para cirugía por cáncer de mama y sin evidencia clínica de adenopatías. Los criterios de exclusión para la técnica son: tumores localmente avanzados, tumores multicéntricos, adenopatías clínicamente detectables, pacientes tratadas previamente con cirugía, radioterapia o quimioterapia, embarazo o lactancia.

A las pacientes a las que se les realiza la técnica, en el caso de que el análisis anatomopatológico del ganglio centinela sea negativo en la determinación de metástasis, no se les realiza vaciamiento ganglionar axilar, ya que se considera que el resto de los ganglios están libres de enfermedad. De esta forma se evita la realización de linfadenectomías innecesarias (11,12).

Se han publicado estudios con largas series de pacientes comparando el estado anatomopatológico del ganglio centinela con el del resto de los ganglios axilares. En la tabla 1 presentamos los estudios recientes más significativos y sus resultados. La sensibilidad global obtenida se acerca al 93% y el valor predictivo negativo al 97% (13-21).

Esta técnica requiere una íntima colaboración y coordinación entre los servicios quirúrgicos, anatomía patológica y medicina nuclear. Es necesario un periodo de adiestramiento y validación de los resultados en cada centro, durante este periodo se identifica el ganglio centinela y se completa el vaciamiento axilar, comparando a posteriori los resultados anatomopatológicos del ganglio centinela con los del resto de

ganglios extirpados, y determinando la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del procedimiento para el equipo médico.

Gammagrafía de mama con MIBI-99m Tc

En los últimos años ha crecido el interés por el estudio de trazadores emisores de radiación gamma que pueden ser útiles en el diagnóstico, pronóstico y manejo terapéutico del cáncer de mama. El radiofármaco que más interés está suscitando es el 99m-Tc sestamibi (hexaquis-2 metoxiisobutilisonitrilo). Se desconoce con exactitud cuál es el mecanismo de captación del radiofármaco pero parece que se acumula en la mitocondria celular, por lo que aquel tejido con alto metabolismo, como

el neoplásico, lo retiene y se puede identificar mediante una gammacámara (22-23). La técnica consiste en la administración intravenosa, en el brazo contralateral a la mama afecta o en el pie en el caso de sospecha de afectación mamaria bilateral, de 740 MBq de 99m-Tc sestamibi. A los cinco minutos de la inyección del radiotrazador se obtienen imágenes laterales de mama en decúbito prono y proyección anterior de mamas y axilas (figura 1).

Su papel en la práctica clínica podemos resumirlo en tres apartados:

1) En caso de mamografías no diagnósticas o de difícil valoración. Aunque esta técnica no está indicada como procedimiento de screening para la detección del cáncer de mama puede ser útil en algunas situaciones clínicas en la que la mamografía no sea diagnóstica o sea de difícil valoración (por mamas densas, implantes



Foto 2: Detección intraoperatoria del ganglio centinela con sonda de captación gamma.

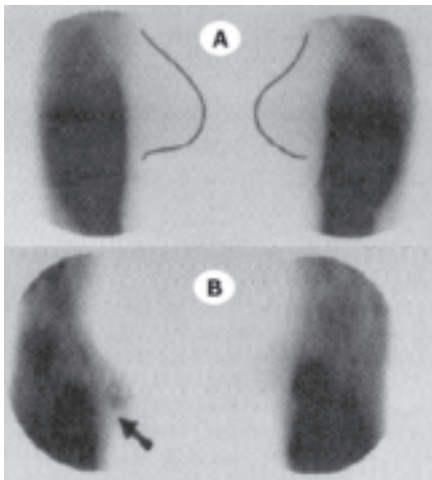


Figura 1: Gammagrafía Isotópica de mama. A. Exploración Negativa. B. Exploración Positiva (flecha)

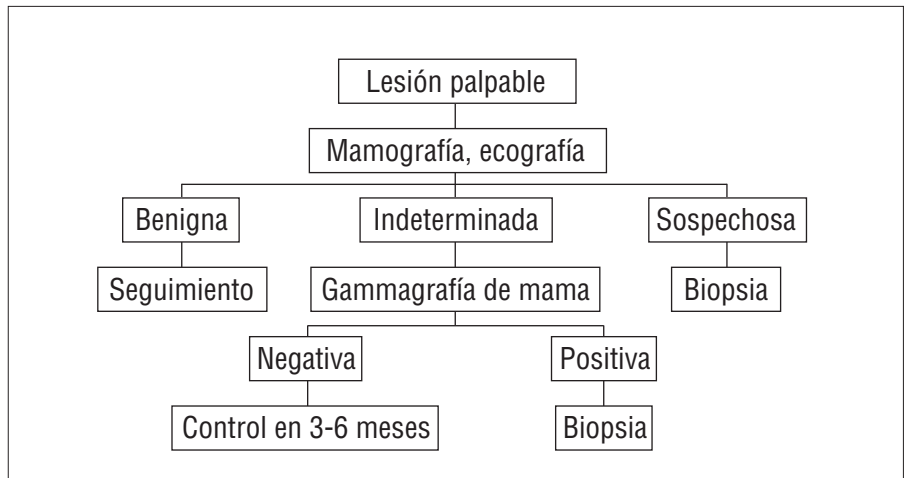


Figura 2: Algoritmo diagnóstico de lesión mamaria palpable.

mamarios, en pacientes con antecedente de cirugía o radioterapia, sospecha de afectación multifocal, pacientes con masa palpable con mamografía normal o dudosa, etc.). La aplicación de la gammagrafía con 99m-Tc sestamibi puede ayudar a diferenciar el cáncer de la patología mamaria benigna de forma no invasiva disminuyendo el número de biopsias.

Estudios prospectivos multicéntricos han demostrado la validez de la técnica, aunque los resultados varían en dependencia del equipo médico y del tamaño tumoral; algunos estudios aportan valores de sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivo y negativo del 95, 74, 77 y 94 % respectivamente en lesiones mamarias palpables; siendo en el caso de lesiones no palpables del 72, 86, 70 y 87 % (24-30).

2) Determinación de afectación linfática metastática. Diferentes autores han estudiado la captación de este radiofármaco en los ganglios axilares para determinar su valor en la detección de metástasis linfáticas. En algunos estudios realizados se obtiene una sensibilidad del 77% y una especificidad del 89% en la detección de metástasis linfáticas, con un valor predictivo positivo del 86% y negativo del 84% (31-37).

3) Como factor pronóstico. Se ha observado que aquellos pacientes cuyas células tumorales expresan la glicoproteína P 170, una glicoproteína que se relaciona con la resistencia del tumor a la quimioterapia, tienen un menor grado de captación del radiotrazador. En el futuro esta exploración puede ser utilizada como factor pronóstico in vivo, obteniendo una imagen gammagráfica funcional que determine la susceptibilidad del tumor a los agentes quimioterápicos (38).

Si bien los resultados de los estudios realizados hasta ahora son prometedores en cuanto al papel diagnóstico, de estadiaje y pronóstico de esta técnica son necesarios análisis más específicos para determinar su valor real en la práctica clínica. Algunos autores han realizado algoritmos diagnósticos en el cáncer de mama donde introducen la mamografía isotópica. (figura 2) (39).

Tomografía por emisión de positrones (PET)

El PET se basa en el uso de moléculas (precursores metabólicos, monosacáridos, hormonas, aminoácidos, etc.) marcadas con isótopos que emiten positrones y su detección mediante sistemas tecnológicos altamente sofisticados que por desgracia no están instalados en los servicios públicos de la Comunidad Autónoma.

El radiofármaco más extensamente usado en clínica es el 18 FDG (F-18 fluorodeoxiglucosa), un análogo de la glucosa que tras ser administrado de forma intravenosa es captado por las células. La incor-

poración y uso de la glucosa es algo característico de la transformación maligna, existiendo relación entre el incremento de la tasa glucolítica y la tasa de proliferación y crecimiento tumoral, por un lado, y la histología y grado de malignidad por el otro.

El PET puede aportar información funcional in vivo de la actividad metabólica, vascularización, consumo de oxígeno, etc. Esto hace que el PET sea una técnica con un potencial de aplicación clínica en la detección y diferenciación de las lesiones primarias de mama, estadiaje tumoral al detectar afectación ganglionar o metástasis a distancia, detectar enfermedad residual, monitorización de la respuesta al tratamiento, etc. de una forma no invasiva.

En las tablas 2, 3 y 4 aportamos los datos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para la detección de lesiones primarias, afectación axilar linfática y de metástasis aportadas por distintos autores (40-50).

Sin embargo, y aunque se ha demostrado su utilidad en el cáncer de mama, en la actualidad es una técnica muy costosa y compleja y un número escaso de centros en nuestro país están equipados con esta tecnología, que requieren de la disponibili-

TABLA 2
Parámetros de eficacia diagnóstica de la Tomografía por Emisión de Positrones en la detección de las lesiones primarias.

REFERENCIA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN	EXACTITUD
Wahl 1991	10/10 (100)				
Tse 1992	8/10 (80)	4/4 (100)	8/8 (100)	4/6 (67)	12/14 (86)
Adler 1993	26/27 (96)	8/8 (100)	26/26 (100)	8/9 (89)	34/35 (97)
Nieweg 1993	10/11 (91)	8/9 (89)	10/11 (91)	8/9 (89)	18/20 (90)
Scheidhauer 1996	21/23 (91)	6/7 (86)	22/23 (96)	6/8 (75)	27/30 (90)
Avril 1996	34/41 (83)	26/31 (84)	34/39 (87)	26/33 (79)	60/82 (81)
(>1 cm)	34/36 (94)	26/31 (84)	34/39 (87)	26/28 (93)	60/67 (90)

VPP: Valor PredictivoPositivo VPN: Valor Predictivo Negativo

TABLA 3
Parámetros de eficacia diagnóstica de la Tomografía por Emisión de Positrones en la detección de las lesiones axilares.

REFERENCIA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN	EXACTITUD
Wahl 1991	4/4 (100)				
Tse 1992	4/7 (57)	3/3 (100)	4/4 (100)	3/6 (50)	7/10 (70)
Nieweg 1993	5/5 (100)				
Adler 1993	9/10 (90)	10/10 (100)	9/9 (100)	10/11 (91)	18/19 (95)
Scheidhauer 1996	9/9 (100)	8/9 (89)	9/10 (90)	8/8 (100)	17/18 (94)
Avril 1996	19/24 (79)	26/27 (96)	19/20 (95)	26/31 (84)	35/51 (69)
Utech 1996	44/44 (100)	60/80 (75)	44/46 (96)	60/60 (100)	104/124 (84)
Adler 1997	19/20 (95)	21/23 (66)	19/30 (63)	21/22 (95)	40/52 (77)
Crippa 1998	23/27 (85)	41/45 (91)	23/27 (85)	41/45 (91)	64/72 (89)

VPP: Valor PredictivoPositivo VPN: Valor Predictivo Negativo

TABLA 4
Parámetros de eficacia diagnóstica de la Tomografía por Emisión de Positrones en la detección de las lesiones metastáticas.

REFERENCIA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN	EXACTITUD
Wahl 1991	10/10 (100)				
Scheidhauer 1996	15/15 (100)	8/8 (100)	15/15 (100)	8/8 (100)	23/23 (100)
Moon 1998					
(4-5=+)	35/41 (85)	31/39 (79)	35/43 (81)	31/37 (84)	66/68 (83)
(3-5=+)	37/41 (90)	21/39 (54)	37/55 (67)	21/25 (84)	58/80 (73)

VPP: Valor PredictivoPositivo VPN: Valor Predictivo Negativo

dad de trazadores emisores de positrones y de sistemas específicos de detección.

Radioinmunogammagrafía con anticuerpos monoclonales

Esta técnica se basa en el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos a antígenos específicos del cáncer de mama. Los anticuerpos se marcan con un isótopo radioactivo y tras su administración al paciente se puede detectar si se fijan o no a la tumoración en estudio mediante una gammacámara. Si existe fijación estaremos ante un cáncer de mama (51,52). Se han utilizado distintos anticuerpos monoclonales para determinar la presencia o no de un antígeno específico en el tejido tumoral; entre los antígenos, cuya identificación puede tener implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas, podemos destacar el antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno epitelial polimórfico (MUC 1) y receptores de factores de crecimiento (EGFR y HER-2/neu) (53,54). El fundamento teórico de esta técnica es adecuado, sin embargo su aplicación práctica no es fácil debido a múltiples dificultades: el tipo de anticuerpo usado, la forma molecular del preparado a inyectar, los radioisótopos elegidos para el marcaje de los anticuerpos (Iodo 131, Iodo 123, Indio 111, 99m-Tc, etc.), la identificación de los antígenos biológicos cuya detección aporta más valor diagnóstico, terapéutico y pro-

nóstico, dificultades en las técnicas de detección, etc. (55,56).

Son necesarios más estudios multicéntricos para definir el valor de la radioinmunografía en el cáncer de mama. Si se demuestra su utilidad puede ser usada como exploración complementaria, con una alta especificidad y un alto valor predictivo positivo, que permita que ante una mamografía anormal y un estudio radioinmunográfico positivo se pase directamente al acto quirúrgico sin necesidad de realizar PAAF y/o biopsia guiada preoperatoria. Otras posibilidades que puede ofertar en el futuro la radioinmunogammagrafía es determinar si hay afectación locoregional y/o metástasis a distancia, así como la posibilidad de la radioinmunoterapia (57-64).

Conclusión

En los últimos años han surgido en el campo de la Medicina Nuclear exploraciones diagnósticas de gran utilidad en el manejo del cáncer de mama, tanto en el diagnóstico, seguimiento, como en implicaciones terapéuticas. Sin embargo creemos necesario realizar un esfuerzo conjunto de comunicación y colaboración entre las distintas especialidades que abordamos el cáncer de mama con el fin de mejorar la asistencia a nuestros pacientes.

Queremos reseñar que la Medicina Nuclear, debido al continuo desarrollo de nuevos radiotrazadores y mejoras en los sistemas de imagen, se encuentra en un continuo avance y uno de los campos de mayor investigación en el momento actual es en el cáncer de mama; esto hace prever un futuro prometedor.

Referencias Bibliográficas

1. Agwunobi TC, Boak JL. Diagnosis of malignant breast disease by axillary lymphoscintigraphy: A preliminary report. *Br J Surg* 1978; 65:379-383..
2. Lin PP, Allison DC, Wainstock J, Miller KD, Dooley WC, Friedman N, et al. Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993;11:1536-44.
3. Reintgen D. What is the role and impact of the sentinel node sampling technique in breast cancer staging? *Cancer Control: JMCC* 1997;4:5-8.
4. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, Merson M, Greco M, Luini A. Prognostic significance of number and level of axillary node metastases in breast cancer. *The Breast* 1993;2:224-8.
5. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1.973 patients. *Eur J Cancer* 1995;31A:1574-9.
6. Baxter N, McCreedy D, Chapman JA, Fish E, Kahn H, Hanna W, et al. Clinical behaviour of untreated axillary nodes after local treatment for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1996;3:235-40.
7. Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in primary breast carcinoma: an alternative to routine axillary dissection (editorial). *J Surg Oncol* 1996;62:75-7.
8. Della Rovere G, Bird PA. Sentinel-lymph-node in breast cancer. *Lancet* 1998;352:421-422.
9. Keshtgar MRS and Ell PJ. Sentinel lymph node detection and imaging. *Eur J Nucl Med* 1999;26:57-67.
10. Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF, Malouf D, ramsey-Stewart G, Niesche FW, Renwick SB. Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl med* 1995;36:1775-1780.
11. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *J Am Med Assoc* 1996;276:1818-1822.
12. De Cicco C, Paganelli G, Cremonesi M, Galimberti V, Bartolomei M, Viale G, et al. Gamma-probe guided resection of the sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1997;24:892.
13. Tiourina T, Arends B, Huysmans D, Rutten H, Lemaire B, Muller S. Evaluation of surgical gamma probes for radioguided sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1224-1231.
14. Nwariaku FE, Euhus DM, Beistch PD, Clifford E, Erdman CE, Mathews D et al. Sentinel lymph node biopsy, an alternative to elective axillary dissection for breast cancer. *Am J Surg* 1998; 176:529-531.
15. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, Van Diest PJ, Boom RP; Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gammaa

- probe detection. *J Am Coll Surg*; 1998; 186:275-83.
16. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V. Sentinel Lymph Node biopsy and axillary Dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:368-73.
17. Krag DN, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Sheiner C, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-6.
18. Winchester DJ, Sener SF, Winchester DP, Perlman RM, Goldschmidt RA, Morykie G, et al. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer: experience with 180 consecutive patients: efficacy of filtered technetium 99m sulphur colloid with overnight migration time. *J Am Coll Surg* 1999; 188:597-603.
19. Jaderborg JM, Harrison PB, Kiser JL, Maynard SL. The feasibility and accuracy of the sentinel lymph node biopsy for breast carcinoma. *Am Surg* 1999;65:699-705.
20. Miner TJ, Schiver CD, Jaques DP, Meniscalco ME, Krag DN. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: the role of previous biopsy on patient eligibility. *Am Surg* 1999;65:493-499.
21. Fraile M, Rull M, Julian FJ, Fusté F, Barnadas A, Llatjós M et al. Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: An approach to its validity. *Ann Oncol* 2000;11:701-705.
22. Prats E, Carril JM, Herranz R, Meroño E, Banzo J y GTEMEGMMT. Spanish multicenter study. MIBI-99m Tc breast scans. Report of results. *Rev Esp Med Nucl* 1998;5:338-350.
23. Taillefer R: Breast Scintigraphy. Chapter 73, in: Murray & Eli: Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Second Edition. Churchill Livingstone publishers, London, 1998.
24. Waxman AD: The role of 99m Tc methoxyisobutylisonitrile in imaging breast cancer. *Semin Nucl Med* 1997; 27:40-54.
25. Khalkhali I, Cutrone JA, Mena IG, Diggles LE, Venegas RJ, Vargas HI, Jackson BL, Khalkhali S, Moss JF, Klein SR. Scintimammography: the complementary role of Tc-99m SestaMIBI prone breast imaging for the diagnosis of breast carcinoma. *Radiology* 1995;196:421-426.
26. Khalkhali I, Villanueva-Meyer S, Edell L, Hanelin LG, Lugo CE, Taillefer R, et al. Diagnostic accuracy of Tc-99m sestamibi breast imaging in breast cancer detection (abstract). *J Nucl Med* 1996;37: 74P.
27. Lu G, Shih WJ, Huang HY, et al: 99mTc-MIBI mammoscintigraphy of breast masses: early and delayed imaging. *Nucl Med Commun* 1995; 16: 150-156.
28. Palmedo H, Schomburg A, Grunwald F, et al: Technetium-99m-MIBI scintimammography for suspicious breast lesions. *J Nucl Med* 1996;37:626-630.
29. Burak Z, Argon M, Memis A, et al: Evaluation of breast masses with 99mTc-MIBI: a comparative study with mammography and ultrasonography. *Nucl Med Commun* 1994; 15:604-612.
30. Kao C, Wang S, Liu T: The use of TC99m methoxybutyl-isonitrile breast scintigraphy to evaluate palpable breast masses. *Eur J Nucl Med* 1994; 21:432-436.
31. Taillefer R: The role of 99m-Tc-Sestamibi and other convectional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis. *Semin Nucl Med* XXIX 1999; No 1:16-40.
32. 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.
33. Maublant J, de Latour M, Metas D, et al: Technetium-99m-Sestamibi Uptake in Breast Tumor and Associated Lymph nodes. *J Nucl Med* 1996; 37:922-925.
34. Lam WWM, Yang WT, Chan YL, et al: Detection of axillary lymph node metastases in breast carcinoma by technetium-99m sestamibi breast scintigraphy, ultrasound and conventional mammography. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:498-503.
35. Schillaci O, Scopinaro F, Danieli R, et al: Technetium-99m Sestamibi Imaging in the Detection of Axillary Lymph Node Involvement in Patients with Breast Cancer. *Anticancer Research* 1997; 17:1607-1610.
36. Perre CI, Rutter Je, Vos PAFM, et al: Technetium-99m-sestamibi uptake in axillary lymph node metastases in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23:142-144.
37. Taillefer R, Robidoux A, Turpin S, et al: Metastatic Axillary Lymph Node Technetium-99m-MIBI Imaging in Primary Breast Cancer. *J Nucl Med* 1998; 39:459-464.
38. Picwicna-Worms, Chiu ML, Budding M, Kronagne JF, Kramer RA, Croop LM. Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Res* 1993;53:977-84.
39. Palmedo H, Biersack HJ, Lastoria S, Maublant J, Prats E. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: results of a prospective European multicentre trial. *Eur J Nucl Med* 1998;25:375-385.
40. Minn H. Soini I: [18F] fluorodeoxyglucose scintigraphy in diagnosis and follow up of treatment in advanced breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1989; 15:61-66.
41. Whal RI, Cody R, Hutchins GD, Mudgett E: Primary and metastatic breast carcinoma: initial clinical evaluation with PET with the radiolabelled glucose analog 2-(F-18)-fluoro-deoxy-2-D-glucose (FDG). *Radiology* 1991; 179:765-770.
42. Nieweg OE, Kim EE, Wong WH, Broussard WF, et al: Positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. *Cancer* 1993; 71:3920-3925.
43. Avril N, Dose J, Janicke F, Bense S, Ziegler S, Laubenbacher C, Romer W, Pache H, Herz M, Allgayer B, et al: Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose. *J Clin Onc* 1996; 14:1848-1857.
44. Scheidhauer K, Scharl A, Pietrzyk U, Wagner R, Gohring UJ, Schomacker K, Schicha H: Qualitative [18F] FDG positron emission tomography in primary breast cancer: clinical relevance and practicability. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:618-623.
45. Crippa F, Agresti R, Seregni E, Greco M, et al: Prospective valuation of fluorine-18-FDG PET in presurgical staging of the axilla in breast cancer. *J Nucl Med* 1998; 39:4-8.
46. Moon D, Silverman D, Maddahi J, Glaspy J, et al: Accuracy of whole body FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39:431-435.
47. Tse NY, Hoh CK, Hawkins RA, et al: The application of positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose to the evaluation of breast disease. *Ann Surg* 1992; 216:27-34.
48. Adler LP, Crowe JP, Al-Kasi NK, Sunshine JL: Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with [F-18] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET. *Radiology* 1993; 187:743-750.
49. Utech CI, Young CS, Winter PF: Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:1588-1593.
50. Adler LP, Faulhaber PF, Schnur KC, Al-Kasi NL, et al: Axillary lymph node metastases: screening with [F-18] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET. *Radiology* 1997; 203:323-327.
51. Goldenberg DM, Larson SM: Radioimmunodetection in cancer identification. *J Nucl Med* 1992; 33:803-814.
52. Nabi HA: Antibody imaging in breast cancer. *Semin Nucl Med* 1997; 27: 30-39.
53. Goldenberg DM, DeLand F, Kim E, et al: Use of radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen for the detection and localization of diverse cancers by external photoscanning. *N Engl J Med* 1978; 298: 1384-1388.
54. Rosner D, Nabi H, Wild L, Ortmann-Nabi J, Hreshchysyn MM: Diagnosis of breast carcinoma with radiolabeled monoclonal antibodies (MoAbs) to carcinoembryonic antigen (CEA) and human milk fat globulin (HMFG). *Cancer Invest* 1995; 13: 573-582.
55. Buraggi GL, Serogni E. Radioimmunodetection of tumors with radiolabelled monoclonal antibodies: basic aspects and clinical applications. In: D'Amico P, ed. Clinical applications of radiolabelled antibodies in oncology. Milano: wichtig editore 1994: 9-35.
56. Esteban JM, Felder B, Ahn C, Simpson JF, Battifora H, Shively JE: Prognostic relevance of carcinoembryonic antigen and estrogen receptor status in breast cancer patients. *Cancer* 1994; 74: 1575-1583.
57. Lind P, Smola MG, Lechner P, et al: The immunoscintigraphic use of Tc-99m-labelled monoclonal anti-CEA antibodies (BW 431/26) in patients with suspected primary, recurrent and metastatic breast cancer. *Int J Cancer* 1991; 47: 865-869.
58. Sledge Jr GW. Implications of the new biology for therapy in breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23:76-81.
59. Kramer EL, DeNardo SJ, Liebes L, et al: Radioimmuno-localization of breast cancer using BrE-3 monoclonal antibody. *Adv Exp Med Biol* 1994; 353:181-192.
60. Schrier DM, Stemmer SM, Johnson T: High dose 90Y Mx-diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA)-BrE-3 and autologous hematopoietic stem cell support (AHSCS) for the treatment of advanced breast cancer: a phase I trial. *Cancer Res* 1995; 55:5921-5924.
61. Ozzello L, Blank EW, De Rosa CM, et al: Conjugation of interferon alpha to a humanized monoclonal antibody (HuBrE-3vl) enhances the selective localization and antitumor effects of interferon in breast cancer xenografts. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 48:135-147.
62. Buckman R, De Angelis C, Shaw P, et al: Intraperitoneal therapy of malignant ascites associated with carcinoma of ovary and breast using radiolabeled monoclonal antibody 2G3. *Gynecol Oncol* 1992; 47:102-109.
63. DeNardo SJ, O'Grady LF, Richman CM, et al: Radioimmunotherapy for advanced breast cancer using I-131-ChL6 antibody. *Anticancer Res* 1997; 17:1745-1751.
64. Griffiths GL, Goldenberg DM, Roesch F, Hansen HJ: Radiolabeling of an anti-carcinoembryonic antigen antibody Fab' fragment (CEA-Scan®) with the positron-emitting radionuclide, Tc-94m. *Cancer Biother Radiopharm* 1998; 13(4):318 [Abstract].