

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Работа выполнена в рамках ведущей научной школы: «Разработка и внедрение алгоритмов применения высокотехнологичных неинвазивных методов лучевой диагностики в мониторинге женского здоровья и репродукции» НШ-4511.2012.7.*

Кеслер М.С.

**В** данной статье обсуждаются история, становление и будущее методов ядерной медицины в комплексной диагностике рака молочной железы. Лучевая диагностика – самая быстроразвивающаяся область медицины. Современная наука требует уже не только анатомической составляющей диагностики, но и физиологической. Физиологические процессы покрывает ядерная медицина, которая на данном этапе развивается в двух направлениях – это создание мощных гибридных систем (ПЭМ, ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ) и поиск новейших радиофармпрепаратов, обеспечивающих диагностику специфических опухолей на молекулярном уровне. Одна из наиболее актуальных областей применения ядерной медицины – это диагностика рака молочной железы. Из-за бурного развития технологий, наука не успевает подробно оценить конкретный метод диагностики и расставить его в комплексном ряду уже известных методов. В статье подводятся итоги в развитии ядерной медицины на настоящее время, её роль в комплексной диагностике и лечения рака молочной железы, с особым вниманием перспективных разработок.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России  
г. Москва, Россия  
Больница «РАМБАМ».  
г. Хайфа, Израиль.

Ключевые слова: рак молочной железы, ПЭМ, ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ.

## MODERN METHODS OF NUCLEAR MEDICINE IN COMPLEX DIAGNOSTICS OF BREAST CANCER

Kesler M.S.

**P**resent article discusses the history, formation and the future of methods of nuclear medicine in complex diagnostics of breast cancer. Radiology - the most intensive-growth area of medicine. The modern science demands now not only an anatomic component of diagnostics, but also physiological. Physiological processes are covered by nuclear medicine which at this stage develops in two directions: creation of powerful hybrid systems (PEM, PET/CT, PET/MRI) and search of the newest radioactive tracer for specific tumors providing diagnostics at molecular level. One of the most actual scopes of nuclear medicine is diagnostics of breast cancer. Because of rapid development of technologies, the science doesn't manage to estimate in detail a concrete method of diagnostics and to place it in a complex number of already known methods. This article summarizes the development of nuclear medicine to the present time, its role in complex diagnostics and treatment of breast cancer with special attention of perspective development.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
Moscow, Russia.  
Rambam Hospital.  
Haifa, Istrael.

Keywords: breast cancer, PEM, PET/CT, PET/MRI.

По данным Американского Онкологического общества (American Cancer Society), смертность от рака молочной железы (РМЖ) в мире, среди злокачественных заболеваний у женщин, занимает первое место. Ежегодно диагноз РМЖ ставится 1,3 млн. человек, из которых около 465 тысяч умирают от этой болезни [1].

В Российской Федерации РМЖ с 1996 года занимает первое место по показателям заболеваемости (20,5%) и смертности (17,2%) среди злокачественных заболеваний у женщин в возрасте 15-89 лет. Что составляет 75 и 17 на 100.000 населения соответственно. В 2010 г. в Российской Федерации РМЖ диагностирован у 57241 женщин. 23282 женщин умерло от данного диагноза [2, 3, 7].

Несмотря на успехи в лечении и повышение качества диагностики РМЖ, смертность остается высокой. Это обусловлено, прежде всего, поздней диагностикой РМЖ в связи с несвоевременным обращением пациентов [4].

Около 52% впервые в жизни регистрируемых злокачественных новообразований в России имеют III–IV стадии, что приводит к увеличению смертности и значительной инвалидизации больных [7].

Существующие методы лучевой диагностики обнаружения РМЖ включают маммографию, ультразвуковое исследование, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и сцинтиграфию костей [5].

«Золотым стандартом» скрининга РМЖ является маммография. Однако данный метод не в состоянии обнаружить около 10-15% всех случаев рака молочной железы [6]. Особенно это важно при обследовании женщин с выраженной диффузной мастопатией и с плотным фоном железистой ткани молочной железы (в молодом возрасте, при гормонозаместительной терапии) [8]. В этих случаях чувствительность маммографии снижается с 71-96% до 48-63%. Снижение чувствительности в данном случае является проблематичным еще и потому, что женщины с плотной молочной железой, как правило, подвержены более высокому риску развития РМЖ [9].

Магнитно-резонансная маммография также малоинформативна в визуализации плотной молочной железы, так как лечение эстрогенами и гормональный статус в первой части менструального цикла могут приводить к диффузному захвату гадолиния нормальной тканью молочной железы и маскировать рак или имитировать мультифокальное поражение [13].

#### История.

Для решения вышеупомянутых недостатков была предложена сцинтимаммография,

отражающая захват радиофармпрепарата (РФП) раковыми клетками молочной железы, с гораздо меньшей зависимостью от плотности последней.

Впервые сцинтиграфию молочной железы у пациентки с подозрением на РМЖ применили Hisadi K. и соавт. в 1978 году с использованием Хлорида Tl-201 [15]. Затем Waxman A.D. и соавт. доказали большую чувствительность Tc-99m в выявлении РМЖ в сравнении с Хлоридом Tl-201 [16]. А проведенные крупномасштабные исследования по сцинтиграфии молочной железы с Tc-99m у 2500 пациентов в 1994 году Као С.Н. и соавт., показали, что чувствительность, специфичность и точность данного метода составляет 84%, 100% и 87% соответственно [18]. Дальнейшее исследование Tofani A. и соавт. в 1999 году показало, что чувствительность сцинтимаммографии значительно снижается с уменьшением размера опухоли. Так, при опухолях  $\leq 1$  см в диаметре чувствительность сцинтимаммографии составляет всего 48% [19]. Важно отметить, что все эти исследования были выполнены на обычной гамма-камере для сканирования всего тела.

Недавние исследования O'Connor M.K. и соавт. (2007 г.) небольших образований молочной железы у 100 пациентов с использованием гамма-камеры с малым полем обзора (small field-of-view (SFOV) gamma camera), в которой детектор находится в непосредственной близости к груди, выявили следующую чувствительность. При опухолях  $< 5$  мм чувствительность составляет 29%. Для опухолей от 6 до 10 мм - 86%. А при опухолях  $> 11$  мм в диаметре - 97% [20].

Еще раньше внедрения в клиническую практику сцинтиграфии, начали закладываться основы позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Ее история восходит к 1930 годам, когда первые циклотроны были использованы для расщепления атомного ядра. Спустя более 20 лет, группа ученых в Сент-Луисе открыла несколько свойств, которые легли в основу разработки ПЭТ.

1) Метаболические процессы в организме человека происходят достаточно быстро, чтобы быть прослеженными с помощью изотопов, произведенных на циклотроне.

2) Физиологически активные молекулы могут быть использованы в качестве маркеров.

3) Энергия, выделяющаяся при аннигиляции позитронов, делает возможным локализацию места биологической активности [23].

В 1973 году Ter-Pogossian и соавт. из Вашингтонского университета построили первый ПЭТ-сканер, первоначально использовавшийся для изучения нормальной функции мозга с помощью  $^{11}\text{C}$ -меченой глюкозы [25]. В 1976 году был синтезирован РФП - 2-18-F-

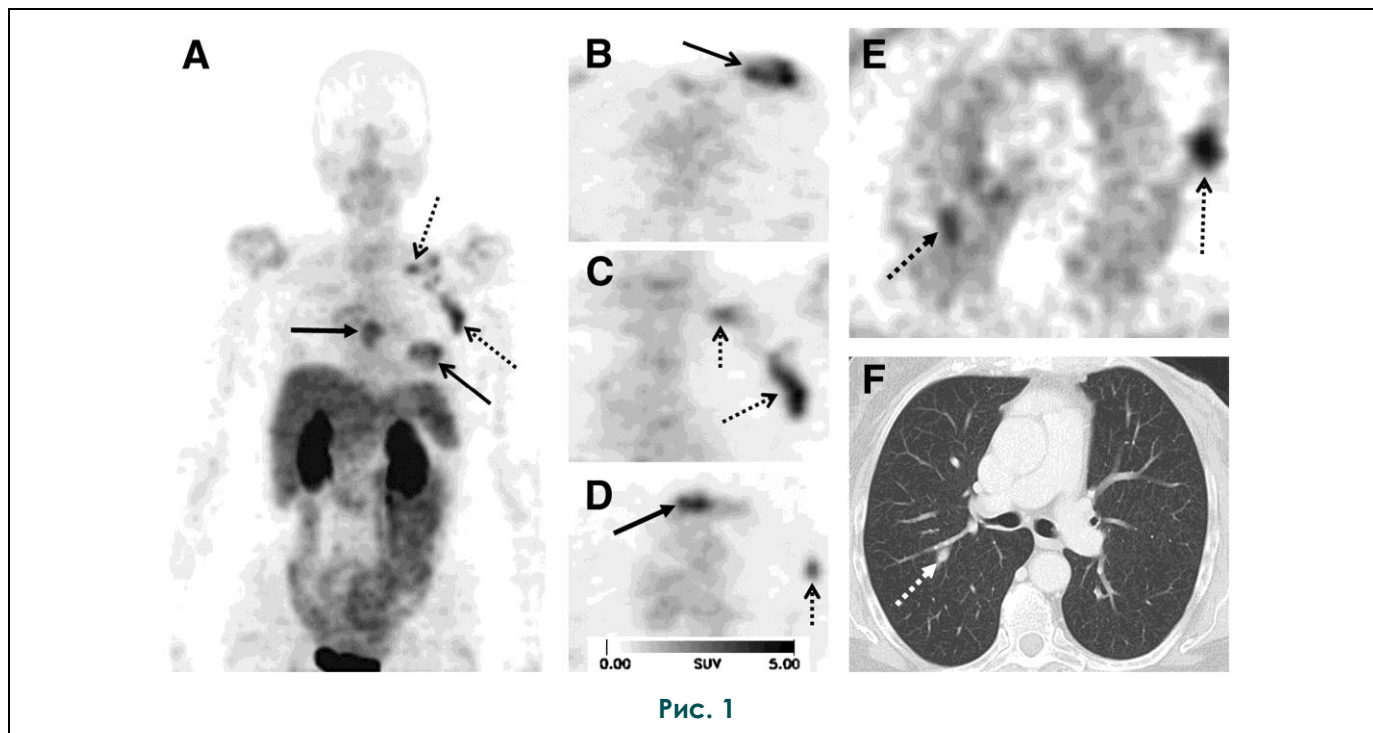


Рис. 1

**Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография с РФП 18F-Galacto-RGD.**

Пациентка, 70 лет, с инвазивной протоковой карциномой левой молочной железы (стрелки, открытый тип), метастазами в подмышечные лимфатические узлы с левой стороны (стрелки, открытый тип, пунктирная линия), метастазами в грудину (стрелка, закрытый тип) и метастазами в правое легкое (стрелки, закрытый тип, пунктирная линия).

(A.J. Beer, M. Niemeyer, J. Carlsen, et al. Patterns of  $\alpha v\beta 3$  Expression in Primary and Metastatic Human Breast Cancer as Shown by 18F-Galacto-RGD PET. The Journal of Nuclear Medicine. Vol. 49. No. 2. February 2008.)

фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза (ФДГ), маркер метаболизма глюкозы, с периодом полураспада 110 минут. Разработка данного препарата послужила новой ступенью к более серьезному изучению физиологических и патофизиологических процессов в организме. Но только спустя 20 лет, в 1997 году, управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA – правительственное агентство США), официально дало разрешение на использование ФДГ в качестве РФП в медицинской диагностике. С этих пор ПЭТ активно развивалась, и на данный момент она широко используется в неврологии, эндокринологии, кардиологии и в онкологии [10].

**Радиофармпрепараты.**

Для визуализации молочных желез в ПЭТ обычно используются два препарата: 16-альфа-18-Ф-фтор-17-бетаэстрадиол (ФЭС) и, уже упомянутый ранее, 2-18-Ф-фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза (ФДГ).

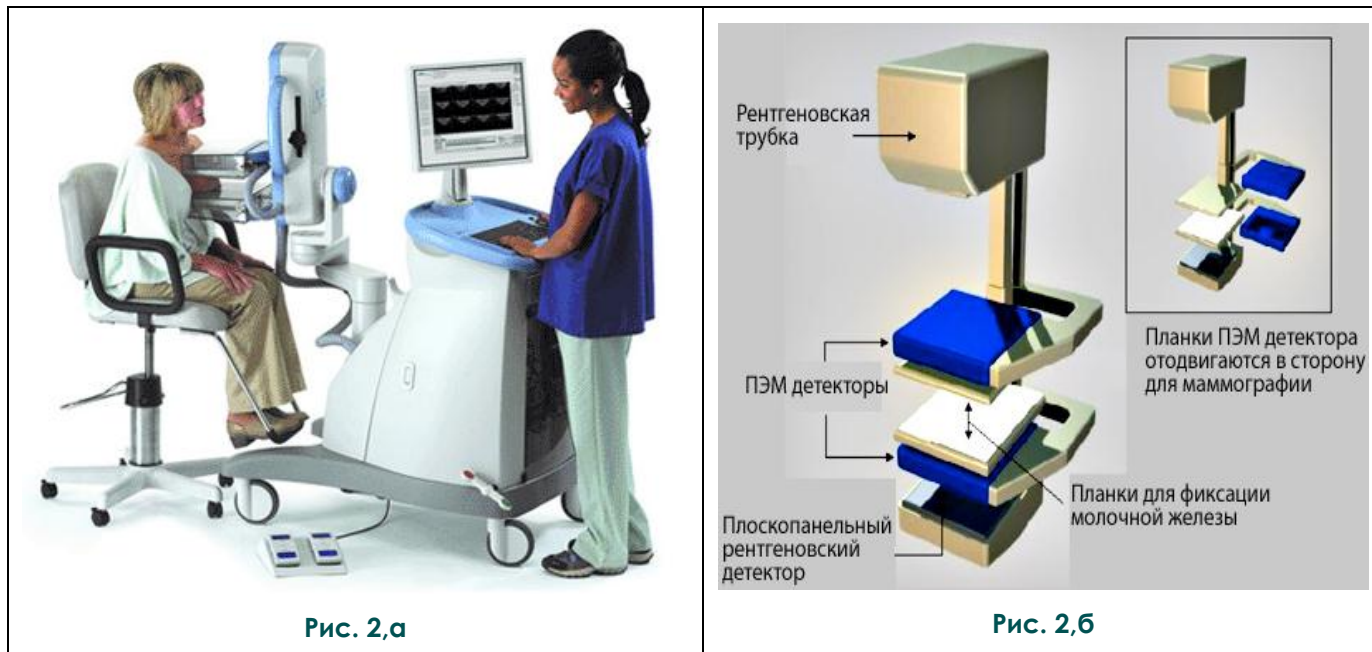
ПЭТ с ФЭС специфична к эстрогеновым рецепторам, которые активируются при некоторых типах рака молочной железы. Таким образом, использование данного препарата позволяет определять рецептор-положительные опухоли или метастазы. Такая информация может быть полезной в определении ответа на лечение

у больных с метастазами [13].

ФДГ является аналогом глюкозы и индикатором усиленного метаболизма. Опухолевые клетки имеют изменения в нормальном метаболизме глюкозы – увеличение потребления глюкозы и снижение её выведения. ФДГ, в отличие от обычной глюкозы, попадая в клетки опухоли, участвует только в начальных этапах гликолиза, поэтому не распадается, за счет чего и происходит ее прогрессивное накопление (феномен «метаболической ловушки»). При попадании в кровь пациента, ФДГ внедряется в опухолевые клетки более быстрыми темпами, чем в нормальные клетки, что позволяет визуализировать рак в качестве «горячих точек» на ПЭТ [22].

Несмотря на то, что ФДГ является одним из главных РФП во всем мире для выявления опухолей с помощью ПЭТ, роль альтернативных РФП, в настоящее время, вызывает все больший интерес у исследователей в определенных клинических ситуациях. Интересные альтернативные РФП для ПЭТ включают в себя 18F-фторхолин (18F-FCH), 18F-фтортимедин (18F-FLT). Данные препараты могут указать на точную пролиферацию и предсказывают эффект на химиотерапию [14]. Исследования с радиоактивным Integrin  $\alpha v\beta 3$  ( $\alpha v\beta 3$ ) показали его ключевой эффект в неоангиогене-





**Рис. 2. Позитронно-эмиссионный маммограф.**

(а) Внешний вид аппарата и расположение пациента и врача при проведении исследования.  
 (б) Устройство новой гибридной технологии – совмещенной позитронно-эмиссионной и рентгеновской маммографии.

(Reznik A. Positron emission mammography. Technology in Cancer Research and Treatment. 8(1), 2009.)

зе и метастазировании. 18F-Galacto-RGD показал высокие результаты в визуализации инвазивной протоковой карциномы и используется для оценки в планировании лечения препаратами блокаторами неоангиогенеза (рис. 1) [13].

Недавние исследования показали, что влияние гипоксии в злокачественных опухолях имеет важное решение для прогнозирования устойчивости клеток опухоли при лучевой терапии. Данные исследования привели к созданию РФП для определения устойчивости клеток опухоли к гипоксии при лучевой терапии. Эти вещества являются производными MISO (мизонидазола) – 18F-FMISO, 18F-FETA, 18F-FAZA и они позволяют визуализировать гипоксические ткани после проведения лучевой терапии [14].

**Позитронно-эмиссионная томография.**

Основной задачей ПЭТ при обследовании больных раком молочной железы является прогностическая оценка биологической активности первичной опухоли, диагностика регионарных и отделенных метастазов, оценка эффективности проводимого противоопухолевого лечения и выявление местных рецидивов [21].

Первое ПЭТ исследование всего тела по поводу РМЖ было опубликовано в 1989 году Minn H. и соавт. В этом исследовании принимали участие 17 человек с метастазами и первичными опухолями > 5 см в диаметре. Из этих 17 пациентов с помощью ФДГ-ПЭТ было обнаружено 14 (82%) человек [20]. Wahl R.L. и соавт. в 1991 году оценили эффективность ПЭТ всего тела для визуализации менее распространенно-

го РМЖ. Они определили 10 из 10 первичных раков молочной железы менее 3 см. в диаметре [26].

Хоть последующие исследования и рекомендовали ПЭТ в выявлении РМЖ и отдаленных метастазов, однако имеются некоторые ограничения в диагностике РМЖ с помощью ПЭТ – это высоко дифференцированные опухоли и места повреждений [27].

В ряде исследований по предоперационному стадированию рака молочной железы было показано, что чувствительность ПЭТ при диагностике мультифокального поражения оказалась вдвое выше, чем при комбинированном применении маммографии и ультразвукового метода (63% и 32% соответственно). Также сообщается, что чувствительность и специфичность ПЭТ-диагностики метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов составляют 79% и 92% соответственно.

Влияние результатов ПЭТ на установление стадии заболевания и выбор тактики лечения больных раком молочной железы анализируется в ряде зарубежных работ. Авторы указывают, что с учетом находок ПЭТ клиническая стадия была изменена в 36% наблюдений (28% – в сторону увеличения, 8% – в сторону уменьшения), вид лечения был скорректирован у 28%, а объем лечения – у 30% больных. При оценке эффективности диагностики отдаленных метастазов было установлено, что ПЭТ имеет аналогичную сцинтиграфии скелета чувствительность (77,7%), однако обладает более

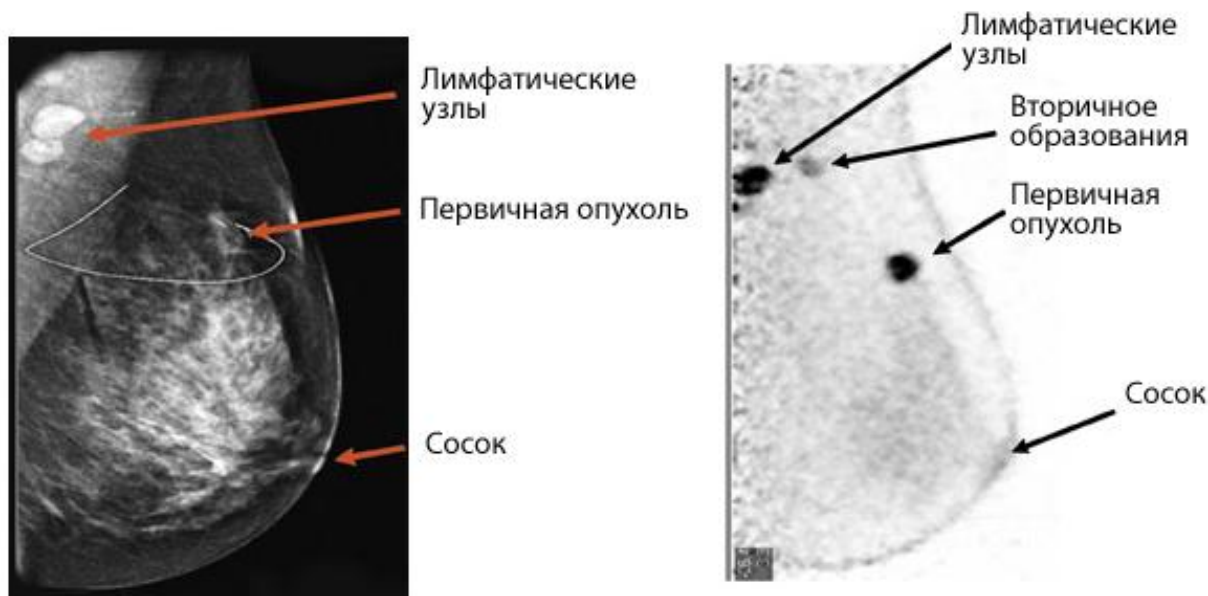


Рис. 3

**Рис. 3. Совмещенная позитронно-эмиссионная и рентгеновская маммография.**

Левая молочная железа. На рентгеновской маммографии (слева) была обнаружена опухоль. Однако ПЭМ показала не только злокачественную природу этой опухоли, но и вторичное образование и метастазы в лимфатические узлы.

(Schilling K., Conti P., Adler L., Tafra L. The role of positron emission mammography in breast cancer imaging and management. Applied Radiology. 2008;37(4):26-36.)



Рис. 4.

**Рис. 4. Совмещенный позитронно-эмиссионный и компьютерный томограф.**

высокой специфичностью (97,6% и 80,9% соответственно) [21].

В исследовании Mavi A. и соавт. в 2006 г. рассматривается измерение поглощения ФДГ в разное время на 60 и 120 минуте, после введения РФП. Данная методика способствует повышению чувствительности, при выявлении более мелких опухолей молочной железы в исследовании с помощью ПЭТ всего тела. Mavi A. и соавт. в своей работе получили следующие цифры. При опухолях >10 мм в диаметре чув-

ствительность составляет 90,1%. Для поражения от 4 до 10 мм в диаметре чувствительность составляет 82,7%. И для внутрипротоковой карциномы (DCIS) чувствительность составляет 76,9% [28]. Таким образом, авторы пришли к выводу, что чувствительность и точность данной методики повышается у пациентов с первичным раком груди.

**Гибридные технологии.**

Позитронно-эмиссионная маммография

И все-таки ПЭТ всего тела имеет ограниченную чувствительность и не подходит для обнаружения небольших опухолей и высоко дифференцированного РМЖ. Данные проблемы может решить специализированная ПЭТ система – позитронно-эмиссионная маммография (ПЭМ).

В отличие от больших ПЭТ систем, способных сканировать все тело человека, система ПЭМ мала и используется для визуализации одной молочной железы. Внешне ПЭМ напоминает маммограф. Также как и при рентгеновской маммографии, при ПЭМ пораженная грудь фиксируется между двумя планками и слегка сжимается в течение 10 минут. Вся процедура занимает около двух часов, включая введение ФДГ и отдых в тихой комнате (рис. 2 а).

С помощью ПЭМ получают резкие и детальные изображения опухолей молочной железы размерами от 1,5-2 мм [29].



Рис. 5

**Рис. 5. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография.**

Пациентка, 50 лет, с диагностированной протоковой карциномой в правой молочной железе. (D. Schuster. Clinical Utility of Positron Emission Tomography Scanning in Breast Cancer Management. Lecture in EMORY University school of medicine. 2011.)

В 2006 году проводились многоцентровые исследования ПЭМ у женщин с уже установленным диагнозом РМЖ или у женщин с сомнительными результатами маммографии. В ходе исследования чувствительность ПЭМ в обнаружении РМЖ составила 91%, специфичность 93% и точность 92%. Особый интерес возник в определении такой труднодиагностируемой обычными методами лучевой диагностики опухоли, как DCIS, составляющей до 30% РМЖ. С помощью ПЭМ диагностировали 91% DCIS [27].

Гибридные технологии совмещения различных методов лучевой диагностики дошли и до ПЭМ, совместив ПЭМ с рентгеновской маммографией (рис. 2 б, 3).

**Сочетанная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография.**

И это не единственный гибридный метод, возникший на основе ПЭТ. Ведь определение точной локализации патологических изменений, выявленных при помощи только ПЭТ, затруднено, что в значительной мере осложняет принятие решения о дальнейшей тактике ведения таких больных. Поэтому совмещенные методы так востребованы в современной медицине, ведь они позволяют одновременно визуализировать морфологические и метаболические изменения, в связи с чем повышается точность локализации опухоли и определение распространенности заболевания [30].

В настоящее время имеются аппараты, сочетающие в себе ПЭТ вместе с КТ и/или МРТ (ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ и ПЭТ/КТ и МРТ).

Что касается наиболее распространенной и доступной методики – ПЭТ/КТ, то ранее, ПЭТ и КТ рассматривались, как взаимодополняющие методы, которые использовались последовательно в диагностике онкологических заболеваний. Совмещение картины метаболических процессов на ПЭТ и анатомических структур на КТ, требовало отдельного программного обеспечения. Такие программы были, однако, разница исследования пациента во времени и не точное совпадение срезов двух, отдельно стоящих томографов, создавало затруднения в совмещении изображений. Эти проблемы были решены с введением в практику совмещенной ПЭТ/КТ. Первый такой опытный сканер создали Nutt R. и Townsend D. в 1998 году. А уже в марте 2001 года данный гибрид вышел в клиническую практику. Продвижение нового совмещенного метода шло большими темпами, и уже к 2004 году было установлено около 1000 ПЭТ/КТ по всему миру [10].

ПЭТ/КТ на первый взгляд едва ли отличается от обычной установки КТ (рис. 4). Но так как в аппарате два устройства соединены в од-

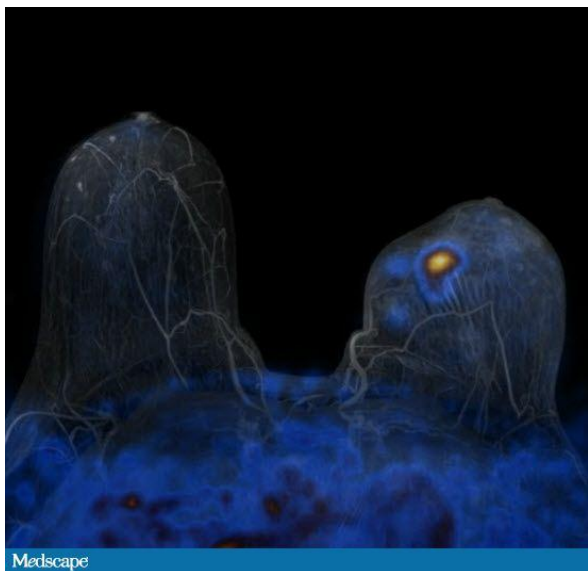


Рис. 6.

**Рис. 6. ПЭТ-МРТ молочных желез.**

Визуализируется рак молочной железы. (Freiherr G. PET/MRI Raises Eyebrows and Expectations. Medscape. 2011.)



ну систему, в ПЭТ/КТ находится не один, а два диагностических кольца или сканера. Это позволяет проводить оба исследования одновременно. Обычно сама диагностика длится около 30 минут.

#### **Сочетанная позитронно-эмиссионная и магнитно-резонансная томография.**

ПЭТ/МРТ является новым достижением гибридной радиологии, и потому данная технология находится все еще в процессе изучения. Однако, по мнению разработчиков, данный гибрид может оказаться более чувствительным в диагностике некоторых видов рака и метастазов, нежели ПЭТ/КТ. Большим преимуществом ПЭТ/МРТ является значительное уменьшение лучевой нагрузки в сравнении с ПЭТ/КТ. А также нельзя забывать о высокой контрастности и дифференциации мягких тканей, которые дает МРТ. Поэтому данная особенность в сочетании с ПЭТ, по мнению ученых, даст более точную картину РМЖ (рис. 6) [14].

#### **Заключение.**

Несмотря на важность результатов, получаемых с помощью ПЭТ в изучении рака молочной железы, роль ПЭТ и гибридных методов ядерной медицины в этой области до сих пор четко не определена и требует в дальнейшем больших ретроспективных исследований. Развитие ПЭТ в диагностике рака молочной железы идет в двух основных направлениях: (1) технологические улучшения (производство более эффективных детекторов, гибридных систем,

реализация аппаратного и программного обеспечения) и (2) поиск новых радиофармпрепаратов, способных к диагностике специфических опухолей на молекулярном уровне и в начале их развития, а также для предсказания более точного эффекта на химио-, гормоно- и радиотерапию. Нет сомнений, что эти направления улучшат диагностику и лечение рака молочной железы.

ПЭТ/КТ как и ПЭТ применяется в неврологии, кардиологии, эндокринологии и онкологии.

Как уже говорилось ранее, основной задачей ПЭТ при обследовании больных раком молочной железы является прогностическая оценка биологической активности первичной опухоли, диагностика регионарных и отдельных метастазов, оценка эффективности проводимого противоопухолевого лечения и выявление местных рецидивов [21]. У ПЭТ/КТ такие же показания к проведению исследования. Разница лишь в том, что совмещенная технология имеет большую диагностическую эффективность, в сравнении с обычной ПЭТ (рис. 5).

В настоящее время ПЭТ и ПЭТ/КТ имеют свои ниши в области выявления РМЖ. Так, ПЭТ/КТ играет большую роль в выявлении локорегионарного рецидива РМЖ, а также регионарных и отдаленных метастазов. А обычная ПЭТ больше используется в мониторинге ответа опухоли на химиотерапию [17].

#### **Список литературы:**

1. Давыдов М.И., 2011.
2. Насхлеташвили Д.Р., 2007
3. Семглазов В.Ф., Семглазов В.В. Скрининг рака молочной железы. Практическая онкология. Т. 11, №2 – 2010. – С. 60-65.
4. Серебрякова С.В., Труфанов Г.Е., Рязанов В.В. и соавт. Возможности совмещенной позитронно-эмиссионной томографии в диагностике рака молочной железы. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2(26) – 2009.
5. Терновой С.К., Абдураимов А.Б. Лучевая маммология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
6. Труфанов Г.Е. Руководство по лучевой диагностике заболеваний молочных желез. СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2009.
7. Злокачественные заболевания в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). [Под. ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России», 2012. 260 с.
8. Ширяев С.В., Долгушин Б.И., Хмелев А.В. Современное состояние ПЭТ-диагностики в онкологии. Вестник Московского онкологического общества. Выпуск №3. 2006.
9. American Cancer Society Breast Cancer Facts & Figures, 2008-2009.
10. Berry J.D., Cook G.J. Positron emission tomography in oncology. British Medical Bulletin. 2006;79-80 (1):171-186.
11. Beer A.J., Niemeyer M., Carlsen J., et al. Patterns of  $^{18}F$

Expression in Primary and Metastatic Human Breast Cancer as Shown by  $^{18}F$ -Galacto-RGD PET. The Journal of Nuclear Medicine. Vol. 49. No. 2. February 2008.

12. Bombardieri E., Crippa F. Nuclear Medicine Imaging in Breast Cancer: Current Strategies and Future Directions. Oncology (Williston Park). 2009 Mar;23(3):255-61.

13. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Engl J Med. 2007;356:227–236.

14. Freiherr G. PET/MRI Raises Eyebrows and Expectations. Medscape. 2011.

<http://www.medscape.com/viewarticle/741800>

15. Hisadi K, Tonami N, Miyamae T, et al. Clinical evaluation of tumor imaging with  $^{201}Tl$  chloride. Radiology. 1978;129:497-500

16. Kao CH, Wang SJ, and Liu TJ. The use of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile breast scintigraphy to evaluate palpable breast masses. Eur J Nucl Med. 1994;21:432-436.

17. Kumar R., Alavi A. PET and PET/CT for Breast Cancer. Discussion in PET imaging. CME LLC. 2008.

18. Mavi A, Urhan M, Yu JQ, et al. Dual time point  $^{18}F$ -FDG PET imaging detects breast cancer with high sensitivity and correlates well with histologic subtypes. J Nucl Med. 2006;47:1440-1446.

19. Minn H, Soini I. [ $^{18}F$ ]fluorodeoxyglucose scintigraphy in

diagnosis and follow up of treatment in advanced breast cancer. *Eur J Nucl Med.* 1989;15:61-66.

**20.** O'Connor MK, Phillips SW, Hruska CB, et al. Molecular breast imaging: Advantages and limitations of a scintimammographic technique in patients with small breast tumors. *Breast J.* 2007;13(1):3-11. Comment in: *Breast J.* 2007;13(1):1-2.

**21.** Schilling K., Conti P., Adler L., Tafra L. The role of positron emission mammography in breast cancer imaging and management. *Applied Radiology.* 2008; 37(4):26-36.

**22.** Seppänen M, Kajander S, Kemppainen J, Minn H. Hybrid PET/CT in cancer imaging. *Turku* 2011.

**23.** Shagam J.Y. Positron emission tomography. *Radiologic Technology.* 2001 Jul-Aug; 72(6):551-69; quiz 570-2.

**24.** Tafra L. Positron emission mammography: a new breast imaging device. *J Surg Oncol.* 2008; 97:372-373.

**25.** Ter-Pogossian M.M., Raichle M.E, Phelps M.E., et al. In vivo measurement of cerebral glucose metabolism employing <sup>11</sup>C-

labeled glucose. *Trans Am Neurol Assoc.* 1973;98:11-3.

**26.** Tofani A, Sciuto R, Semprebene A, et al. <sup>99</sup>TcMIBI scintimammography in 300 consecutive patients: Factors that may affect accuracy. *Nucl Med Commun.* 1999;20:1113-1121.

**27.** Vallian J.F. A bridge not too far: linking disciplines through molecular imaging probes. *J Nucl Med.* 2010. vol.51. no.8. 1258-1268.

**28.** Wahl RL, Cody RL, Hutchins GD, Mudgett EE. Primary and metastatic breast carcinoma: Initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology.* 1991; 179: 765-770.

**29.** Waxman AD, Ramanna L, Memsic LD, et al. Thallium scintigraphy in the evaluation of mass abnormalities of the breast. *J Nucl Med.* 1993;34:18-23.

**30.** Weinmann AL, Hruska CB, O'Connor MK. Design of optimal collimation for dedicated molecular breast imaging systems. *Med Phys.* 2009; 36: 845-856.