

Wstęp

Rak sutka (in. rak piersi; z ang. *breast cancer*, Bca) to, według raportu Światowej Organizacji Zdrowia (z ang. *World Health Organisation*, WHO), najczęściej rozpoznawany nowotwór złośliwy wśród kobiet na całym świecie [1]. Zgodnie z danymi pochodzącymi z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [2] z 2021 roku (r.), w Polsce, Bca zajmował pierwsze miejsce wśród najczęściej występujących nowotworów złośliwych (24,2% wszystkich rozpoznawanych wśród kobiet), stanowiąc jednocześnie drugą przyczynę zgonów z przyczyn onkologicznych wśród kobiet. Bca występuje także wśród mężczyzn, jest jednakże niezwykle rzadkim rozpoznaniem (poniżej 1% wszystkich nowotworów złośliwych) [2-3].

Nowotwory piersi to choroby bardzo zróżnicowane pod względem etiologicznym i histologicznym. Wśród nich wyróżnić możemy między innymi raki gruczołowe, brodawkowe, raki zapalne, jak również - rzadkiego raka przewodowego, nazywanego schorzeniem brodawki sutkowej lub chorobą (rakiem) Pageta. Dominującą postacią Bca są jednak gruczolakoraki. W 85% przypadków, wykrywany gruczolakorak powstaje w przewodach piersiowych (znacznie rzadziej w części zrazikowej piersi) [4]. Ten typ nowotworu wywodzi się z nabłonkowych komórek gruczołowych wielu różnych narządów, takich jak trzustka, płuca, prostata czy właśnie piersi [5].

Nie tylko charakterystyka histologiczna, ale również czynniki ryzyka rozwoju Bca są różnorodne. Czynniki predysponujące do zachorowania na Bca podzielić można na dwie zasadnicze grupy: modyfikowalne i niemodyfikowalne. Pierwsza z nich obejmuje przede wszystkim otyłość, nadmierne spożywanie alkoholu, bezdieta, długotrwałe przyjmowanie antykoncepcji hormonalnej czy hormonalnej terapii zastępczej w okresie menopauzy (HTZ). Natomiast niemodyfikowalne czynniki ryzyka to te o podłożu genetycznym i stanowiące fizjologiczne uwarunkowania chorych, m.in. płeć żeńska (kobiety chorują znacznie częściej niż mężczyźni), wczesne miesiączkowanie oraz późny wiek menopauzy (przedłużona stymulacja hormonalna), gruczołowa budowa sutka (niewielki udział tkanki tłuszczowej w strukturze narządu) i mutacje genetyczne [6]. Szacunkowo, około 10% przypadków Bca jest dziedzicznych, a najczęściej występującymi mutacjami, przekazywanymi między kolejnymi pokoleniami, są te w obrębie genów BRCA1/BRCA2. Szacuje się również, że w około 15-30% przypadków Bca występuje amplifikacja lub nadekspresja ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) [7]. HER2 to białko receptorowe odgrywające istotną rolę w regulacji wzrostu komórek, a zaburzenie jego ekspresji przyczynia się do szybszego wzrostu i podziału komórek nowotworowych, co z kolei wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia przerzutów i gorszym rokowaniem pacjentów. Autorzy [8] wskazują, że ryzyko zachorowania u osób, w których wywiadzie rodzinnym odnotowano przypadki Bca, wzrasta dwu- lub nawet trzykrotnie. Wczesna i precyzyjna diagnostyka Bca jest szczególnie istotna w tej grupie chorych, a jej zasadniczym celem jest zmniejszenie ryzyka wykrycia Bca dopiero w zaawansowanym stadium, co znacząco obniża szanse chorych na pełny powrót do zdrowia.

Wśród licznych metod diagnostycznych, wykorzystywanych w detekcji, ocenie stopnia zaawansowania czy planowaniu leczenia Bca, wyróżnić należy metody obrazowania z dziedziny medycyny nuklearnej (MN). Użyteczność metod MN w diagnostyce Bca zależy od doboru techniki do wskazania klinicznego (celu badania), jak również - od zastosowania właściwego preparatu radiofarmaceutycznego, złożonego z radioizotopu i nośnika (ligandu, wektora).

Obecnie, metody MN należą do najczęściej stosowanych w diagnostyce Bca, a wśród najszerszej wykorzystywanych radiofarmaceutyków, na szczególną uwagę zasługuje analog glukozy, znakowany radioizotopem fluoru-18 (^{18}F), czyli tzw. ^{18}F -fluorodeoksyglukoza (z ang. *fluorine- ^{18}F -fluorodeoxyglucose*, ^{18}F -FDG) [9]. MN oferuje możliwość zastosowania szeregu akwizycji z użyciem różnorodnych preparatów radiofarmaceutycznych, a ich dobór zależy zarówno od precyzyjnie określonego celu badania, jak i dostępności metody lub radiofarmaceutyku.

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest charakterystyka zastosowań badań radioizotopowych w ocenie Bca, przegląd dostępnych technik i radiofarmaceutyków wykorzystywanych w detekcji, ocenie stopnia zaawansowania i planowaniu leczenia Bca w oparciu o analizę dostępnego piśmiennictwa.

Materiał i metoda

W niniejszej pracy przedstawiono wnioski płynące z analizy literatury opisującej rolę technik radioizotopowych oraz wybranych radiofarmaceutyków w ocenie Bca. Analizy dokonano w oparciu o piśmiennictwo naukowe pochodzące z bazy bibliograficznej *National Center for Biotechnology Information* (NCBI; Bethesda, Stany Zjednoczone Ameryki) z lat 2014-2024. Użyte w treści pracy opracowania polskojęzyczne, pochodzą spoza ww. bazy naukowej.

Omówienie

Diagnostyka Bca – przegląd technik i ich znaczenie w terapii

Wczesne wykrycie i precyzyjna ocena Bca są niezwykle istotnymi warunkami powodzenia terapii, szczególnie w przypadku chorych obciążonych genetycznie, u których ryzyko zarówno rozwoju, jak i nawrotu choroby jest szczególnie wysokie. Do wykrycia Bca nierzadko dochodzi przypadkowo w trakcie rutynowych badań lekarskich lub samobadania piersi. Część guzów piersi nie jest jednak wyczuwalna palpacyjnie, a rozwojowi Bca we wczesnych etapach choroby nie towarzyszą jednoznaczne objawy kliniczne (np. ból). Stąd, bardzo ważne jest regularne poddawanie się badaniom obrazowym i laboratoryjnym, umożliwiającym wczesną detekcję Bca [10].

Istnieje szereg metod diagnostycznych, wykorzystywanych w detekcji, ocenie stopnia zaawansowania, planowaniu leczenia, ewaluacji skuteczności terapii czy wykrywaniu wznowy Bca. Są to zarówno badania laboratoryjne, jak i obrazowe [11]. Diagnostyka Bca opiera się o badania przesiewowe (z ang. *screening tests*), z których najpowszechniej stosowanym jest mammografia (z ang. *mammography*, MMG).

W Polsce, od 2007r. trwa Populacyjny Program Wczesnego Wykrywania Raka Piersi, którego podstawą są MMG i ultrasonografia (z ang. *ultrasonography*, USG). W ramach programu, wszystkie kobiety pomiędzy 45. a 74. rokiem życia (r.ż.) kwalifikują się do bezpłatnego wykonania MMG lub USG co dwa lata [12-13].

Diagnostyka Bca obejmuje jednakże cały szereg czułych i swoistych metod obrazowych: cyfrową MMG trójwymiarową (z ang. *three-dimensional*, 3D) połączoną z tzw. tomosyntezą (z ang. *Digital Breast Tomosynthesis*, DBT), rezonans magnetyczny (z ang. *magnetic resonance imaging*, MRI), a także techniki radioizotopowe MN, w tym badanie pozytonowej tomografii emisyjnej - tomografii komputerowej (z ang. *positron emission tomography - computed tomography*, PET-CT), limfoscyntyografię węzła wartownika, tomografię komputerową pojedynczego fotonu (z ang. *single photon emission computed tomography*, SPECT), a w końcu: planarną (dwuwymiarową, z ang. *two-dimensional*, 2D) scyntyografię układu kostnego (z ang. *bone scintigraphy*, BS).

Metodą z wyboru w leczeniu Bca jest terapia ogólnoustrojowa (tzw. leczenie systemowe, chemioterapia), najczęściej w połączeniu z postępowaniem chirurgicznym, a także radioterapią [14]. Plan leczenia zależy od typu guza, liczby i lokalizacji zmian złośliwych pierwotnych i przerzutowych, a także ogólnego stanu zdrowia chorych [14]. Oceny stopnia zaawansowania Bca dokonuje się według klasyfikacji guz-węzeł-przerzut (z ang. *tumour-lymph node-metastasis*, TNM) w oparciu o ocenę obrazową i histologiczną [15]. Użycie odpowiedniej techniki diagnostycznej lub połączenia kilku, pozwala na indywidualizację protokołu terapeutycznego, w pełni dostosowanego do przypadku klinicznego i niosącego większe szanse na pełen powrót chorych do zdrowia. W przypadku Bca, szczególnie ważna wydaje się być właściwa kwalifikacja do resekcji guza lub narządu (sutka). Resekcja ta może być radykalna (usunięcie guza wraz z narządem i okolicznymi węzłami chłonnymi) lub oszczędzająca (guz, fragment narządu) [16].

Każda interwencja chirurgiczna jest inwazyjna, okaleczająca i obniżająca jakość życia chorych poddanych zabiegowi. Dobór odpowiedniej techniki diagnostycznej, szczególnie obrazowej, jest zatem krytyczny nie tylko z punktu widzenia skuteczności leczenia, ale także stanu zdrowia i samopoczucia chorych.

Badanie PET-CT

Badanie PET-CT to jedna z częściej wykorzystywanych metod MN w onkologii, a także przydatna technika służąca wstępnej lub pogłębionej ocenie Bca [17]. Jej swoistość zależy od rodzaju użytego radiofarmaceutyku oraz rozpoznania (typu schorzenia) [18]. Dzięki połączeniu akwizycji badań PET i CT możliwe jest precyzyjne ustalenie rozkładu czasowo-przestrzennego użytego radioznacznika w ciele chorego, które zmienia się pod wpływem rozwoju procesu chorobowego w obszarach, których proces ten dotyczy [19].

W przypadku Bca szczególnie użytecznym radiofarmaceutykiem jest ^{18}F -FDG. Według autorów [17] metoda ^{18}F -FDG PET-CT wyróżnia się spośród innych najwyższą czułością i swoistością (odpowiednio 90% i 81%) w ocenie wznowy Bca, jak i układu kostnego (czułość 90%, swoistość 97%), przez co jest przydatnym narzędziem oceny stopnia zaawansowania choroby [20]. Kolejnym preparatem wykorzystywanym w diagnostyce Bca przy pomocy badania PET-CT jest 16α - ^{18}F -fluoro- 17β -fluoroestradiol (^{18}F -FES), czyli radioznacznik wykorzystywany do określenia aktywności receptorów estrogenowych (z ang. *estrogen receptors*, ER) [21]. Metoda ^{18}F -FES PET-CT, w przypadku wykrycia rozsianego Bca w kościach (przy guzach tzw. ER-dodatnich), pozwala na kwalifikację chorego do terapii hormonalnej Bca, monitorowanie odpowiedzi guza na leczenie i tym samym – ocenę jego skuteczności [22]. Autorzy [22-23] wskazują wysoką użyteczność ^{18}F -FES PET-CT w wykrywaniu

inwazyjnego Bca ER+, gdyż czułość tej techniki wynosi ok. 80-90%, a swoistość sięga 98%. Technika ^{18}F -FES PET-CT pozwala na śledzenie podwyższonej aktywności receptorów estrogenowych w zmianach nowotworowych, zwłaszcza w przypadku raka zrazikowego, umożliwiając m. in. precyzyjne planowanie terapii [23].

Potencjalnie wysoce użytecznym w przyszłości radiofarmaceutykiem może stać się inhibitor fibroblastów znakowany izotopem galu-68 (z ang. *gallium- 68 -labelled fibroblast activation protein inhibitor*, ^{68}Ga -FAPI), który ulega niższemu niż ^{18}F -FDG wychwytywi w tkankach zdrowych (obniżając tym samym liczbę wyników fałszywie dodatnich) [22]. Według badaczy [24], badanie ^{68}Ga -FAPI PET-CT stanowić może wysoce przydatne narzędzie oceny zmian pierwotnych, guzów odległych oraz przerzutów do węzłów chłonnych, wykazując wyższą czułość i swoistość niż szeroko stosowana metoda ^{18}F -FDG PET-CT. Istotnym ograniczeniem metody jest jednakże niska dostępność generatorów germanowo-galowych (Ge/Ga), niezbędnych do syntezy izotopu ^{68}Ga [25], jak również samego ligandu. Rozwiązaniem może być zastąpienie ^{68}Ga radioizotopem ^{18}F , szerzej dostępnym z uwagi na pochodzenie cyklotronowe, co potencjalnie zwiększy dostępność preparatu. Innymi wymienianymi w literaturze naukowej radiofarmaceutykami są np. antygeny specyficzne dla prostaty znakowane izotopem galu-68 (z ang. *prostate-specific membrane antigen*, ^{68}Ga -PSMA-1007) lub izotopem fluoru-18 (^{18}F -PSMA-1107) [26], jednakże ich rola w ocenie Bca nie jest dostatecznie szeroko opisana przez badaczy.

Ocena układu kostnego – BS

W przeciwieństwie do badania PET-CT, BS jest planarną techniką oceny układu kostnego [20]. Według autorów [27], BS wykonywana z użyciem radiofarmaceutyku metylenodifosfonianu (MDP), znakowanego radioizotopem technetu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (z ang. *technetium- $^{99\text{m}}$ -labelled methy-diphosphonates*, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP) jest dokładniejsza w ocenie układu kostnego niż standardowe badanie rentgenodiagnostyczne (RTG) czy CT. Wychwył radioznacznika $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP towarzyszy podwyższonej aktywności osteoblastycznej w obszarze kości. Ze względu na stosunkowo wysoką czułość i swoistość w ocenie przerzutów do układu kostnego, które wynoszą odpowiednio 86%, 81% [28], $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP BS jest przydatną oraz rutynowo stosowaną metodą w wykrywaniu i ocenie nowotworowych przerzutów do kości w Bca.

Limfoscycntygrafia planarna

Ocena stopnia zaawansowania Bca dokonywana jest także poprzez ocenę pachowych węzłów chłonnych (z ang. *axillary lymph nodes*, ALN) [29]. Standardową procedurę, jaką jest biopsja węzłów wartowniczych (z ang. *sentinel lymph node biopsy*, SLNB), uznaje się za wiarygodną metodę identyfikacji choroby przerzutowej w regionalnych węzłach chłonnych [29]. Węzły te można wyznaczyć poprzez zastosowanie precyzyjnych technik, jakimi są iniekcje radiofarmaceutyków pod kontrolą USG w obszar guza (z ang. *regional occult lesion localization*, ROLL), a także śródskórne iniekcje do układu chłonnego (z ang. *sentinel node and occult lesion localization*, SNOLL) [30]. Połączenie wyżej wymienionych technik z obrazowaniem limfoscycntygrafii planarnej (z ang. *lymphoscintigraphy*, LSG), czyli badaniem radioizotopowym z wykorzystaniem nanokoloidu znakowanego technetem $^{99\text{m}}\text{Tc}$, pozwala na kontrolę progresji komórek nowotworowych poprzez

dokładną ocenę lokalizacji SLN (swoistość 85-95%, czułość 90-95%) [31]. Badanie to stosowane jest przed przystąpieniem do interwencji chirurgicznej [27].

Metoda SPECT

Wartościowym uzupełnieniem BS i LSG może być badanie SPECT. Podobnie, jak w przypadku innych technik radioizotopowych, tak i w technice SPECT obrazowaniu morfologicznemu towarzyszy ocena czasowo-przestrzennego rozkładu radiofarmaceutyku [19]. Badanie układu kostnego metodą SPECT wykonywane jest z użyciem tego samego co w BS radioznacznika. Jednak ^{99m}Tc -MDP SPECT w przeciwieństwie do BS, pozwala na bardziej precyzyjną ewaluację 3D ognisk, połączoną z oceną okolicznych tkanek miękkich (w BS ocenie podlegają tylko kości). Stosunkowo wysoka czułość (85-95%) i swoistość (80-90%) ^{99m}Tc -MDP SPECT w wykrywaniu przerzutów do kości czyni tę technikę wysoce użyteczną. Ograniczeniem metody jest długi czas trwania skanowania całego ciała (blisko 60 min, choć najnowsza aparatura pozwala na wykonanie badania w czasie do 30 min - obecnie: niemalże niedostępna), co skutkuje koniecznością wykonania skanowania BS, a następnie – SPECT wybranego obszaru celem dokładniejszej oceny zmian [32].

Ocena układu chłonnego metodą SPECT pozwala na zastosowanie tego samego radiofarmaceutyku, co przy technice planarnej (nanokoloid), niemniej ewaluacja przestrzenna pozwala na bardziej precyzyjne wskazanie położenia węzła wartownika i okolicznych tkanek i węzłów chłonnych w porównaniu z akwizycją 2D [32]. Czułość i swoistość metody SPECT ^{99m}Tc w ocenie węzła wartownika wynoszą, odpowiednio, 90-95%, 95-98% [32]. Ograniczeniami techniki są, wspomniane już względnie długi czas skanowania obszaru w porównaniu z techniką planarną, a także fakt, że technice SPECT nie towarzyszy rutynowe użycie środka cieniującego służącego poprawie rozdzielczości tkanek miękkich w akwizycji CT, co może obniżać użyteczność techniki [33].

Przypuszczalnie, wysoce użytecznymi w przyszłości staną się nowe radiofarmaceutyki znakowane radioizotopem ^{99m}Tc , jak np. ^{99m}Tc -tilmanocept czy ^{99m}Tc -Duramycin. Badacze [34] podają, że zastosowanie radiofarmaceutyku ^{99m}Tc -tilmanoceptu poprawia dokładność detekcji węzła wartownika i ułatwia precyzyjne śledzenie przepływu chłonki z obszaru guza do węzłów, co jest kluczowe w ocenie zaawansowania Bca. Natomiast do oceny odpowiedzi klinicznej na leczenie Bca, autorzy [35] zwracają uwagę na użyteczność ^{99m}Tc -Duramycyny, czyli peptydowego znacznika SPECT, którego utylizacja wiąże się z aktywnością procesu apoptozy. ^{99m}Tc -Duramycin SPECT uznaje się za potencjalnie szczególnie przydatny we wczesnej ocenie skuteczności leczenia Bca, co ma istotne znaczenie w dostosowaniu odpowiedniej strategii terapii i tym samym - zmniejszeniu niepożądanych skutków ubocznych terapii.

Dyskusja

Bca dominuje wśród kobiet, niemniej wczesna detekcja choroby jest krytycznym czynnikiem decydującym o skuteczności leczenia bez względu na płeć chorych. Obecnie, pomimo dostępu do licznych metod diagnostycznych, czy też szeroko rozpowszechnionych programów przesiewowych, Bca jest wciąż jedną z głównych przyczyn zachorowań i zgonów z przyczyn onkologicznych nie tylko w Polsce, ale i na całym świecie [1-3].

Poza szeroko stosowaną diagnostyką radiologiczną, także metody MN są użytecznymi narzędziami detekcji, stopniowania, planowania i oceny skuteczności leczenia Bca. Czułość i swoistość ww. technik zależna jest jednak od doboru techniki względem precyzyjnie określonego wskazania klinicznego [9,13]. W ocenie Bca na szczególną uwagę zasługuje badanie PET-CT, wykorzystujące wiele radiofarmaceutyków, z czego ^{18}F -FDG cechuje się spośród innych najwyższą dostępnością oraz najszerszym zastosowaniem [17]. Akwizycja ^{18}F -FDG PET-CT jest metodą szczególnie przydatną w przypadku oceny ognisk pierwotnych Bca, stopnia zaawansowania oraz określenia lokalizacji przerzutów odległych [15,20]. Jest ona uważana za wartościowe uzupełnienie zarówno wstępnej jak i pogłębionej diagnostyki Bca. Mimo licznych zastosowań, technikę tę cechują jednakże również pewne ograniczenia. Dość istotnymi są: względnie niska w stosunku do zapotrzebowania, dostępność metody oraz wysoki koszt procedury. Dodatkowo, najczęściej stosowany w onkologii radiofarmaceutyk ^{18}F -FDG należy do grupy preparatów nieswoistych – utylizują go zarówno tkanki objęte patologią niezłośliwą (zapalenie), jak i prawidłowe, co wiąże się z ryzykiem uzyskania wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych [18,20-22].

Jednym z istotnych elementów stopniowania Bca jest ocena układu kostnego pod kątem obecności guzów wtórnych. Jest to element krytyczny dla wyboru terapii (radykalna lub paliatywna). Technikami MN, wykorzystywanymi w ocenie układu kostnego są $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP BS oraz SPECT z użyciem tego samego radiofarmaceutyku. Obecnie, to technika planarna stanowi metodę pierwszego rzutu w ocenie przerzutów do kości, będącej także narzędziem oceny skuteczności leczenia Bca [28]. Ocena stopnia zaawansowania to także ewaluacja układu chłonnego (przedoperacyjna, kontrolna), wykonywana z użyciem techniki planarnej i SPECT (radiofarmaceutyk: nankoloid znakowany $^{99\text{m}}\text{Tc}$). Użycie LSG zapewnia precyzyjną ocenę przedoperacyjną, określając obszar, który powinien być poddany biopsji celem wskazania stopnia rozległości resekcji chirurgicznej (postępowanie oszczędzające lub radykalne) [16,31]. Ocena LSG jest istotnym czynnikiem wspierającym właściwą kwalifikację do okaleczających zabiegów chirurgicznych, decydujących o jakości życia chorych z Bca.

Technika PET-CT uznawana jest obecnie za najbardziej czułą i swoistą metodę oceny Bca spośród wszystkich dostępnych narzędzi MN. Niemniej, rozwój technologii MN, opracowanie nowoczesnej gammakamery SPECT oraz wprowadzenie szeregu nowych radiofarmaceutyków dedykowanych tej technice pozwalają przypuszczać, że w przyszłości, to badanie SPECT może być szczególnie przydatnym narzędziem oceny Bca. Ponadto, użycie nowych, swoistych radiofarmaceutyków znakowanych radioizotopem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ może, potencjalnie, znacząco zwiększyć czułość i swoistość techniki w ocenie Bca [33-35].

Wnioski

Techniki radioizotopowe stanowią istotny element diagnostyki Bca w każdym stopniu zaawansowania choroby, oferując szeroki wybór zarówno metod akwizycyjnych, jak i radiofarmaceutyków, umożliwiających precyzyjną detekcję, ocenę stopnia zaawansowania i dobór oraz monitorowanie postępowania terapeutycznego.

Konflikt Interesu

Nie występuje / None

Etyka / Ethics

Wszystkie treści, które zostały przedstawione w artykule, są zgodne z ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych oraz wytycznymi Deklaracji Helsińskiej i dyrektywami Unii Europejskiej (UE).

Piśmiennictwo

[1] World Health Organization. Breast cancer. 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer> (accessed 10 January 2022) Google Scholar

[2] Wojciechowska U, Barańska K, Miklewska M, Didkowska JA. Cancer incidence and mortality in Poland in 2020. *Nowotwory. Journal of Oncology* 2023;73(3):129-145. DOI: <https://doi.org/10.5603/NJO.2023.0026>.

[3] Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, Elias AD, Baskin-Bey ES, Cardoso F. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Jan;173(1):37-48. doi: 10.1007/s10549-018-4921-9. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30267249; PMCID: PMC7513797.

[4] Katsura C, Ogunmwonyi I, Kankam HK, Saha S. Breast cancer: presentation, investigation and management. *Br J Hosp Med (Lond).* 2022 Feb 2;83(2):1-7. doi: 10.12968/hmed.2021.0459. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35243878.

[5] Xing P, Wang S, Cao Y, Liu B, Zheng F, Guo W, Huang J, Zhao Z, Yang Z, Lin X, Sang L, Liu Z. Treatment strategies and drug resistance mechanisms in adenocarcinoma of different organs. *Drug Resist Updat.* 2023 Nov;71:101002. doi: 10.1016/j.drug.2023.101002. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37678078.

[6] Arzanova E, Mayrovitz HN. The Epidemiology of Breast Cancer. In: Mayrovitz HN, editor. *Breast Cancer* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 Aug 6. Chapter 1.

[7] Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol Biol Int.* 2014;2014:852748. doi:10.1155/2014/852748

[8] Houghton SC, Hankinson SE. Cancer Progress and Priorities: Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021 May;30(5):822-844. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1193. PMID: 33947744; PMCID: PMC8104131.

- [9] Turkmen, C., Ozkan, Z.G. (2019). Nuclear Medicine in the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer. In: Aydiner, A., Igci, A., Soran, A. (eds) Breast Disease. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-04606-4_6
- [10] Cardoso, F et al. "Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 30,8 (2019): 1194-1220. doi:10.1093/annonc/mdz173
- [11] Sharma U, Jagannathan NR. Magnetic Resonance Imaging (MRI) and MR Spectroscopic Methods in Understanding Breast Cancer Biology and Metabolism. *Metabolites*. 2022 Mar 27;12(4):295. doi: 10.3390/metabo12040295. PMID: 35448482; PMCID: PMC9030399.
- [12] Matuszewski, K., & Romański, P. (2019). Mammografia 3D z tomosynteza. Kontrola jakości – regulacje prawne i metodyka pomiaru średniej dawki gruczołowej. *Letters in Oncology Science*, 16(1), 6–12
- [13] Ren W, Chen M, Qiao Y, Zhao F. Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review. *Breast*. 2022 Aug;64:85-99. doi: 10.1016/j.breast.2022.04.003. Epub 2022 Apr 19. PMID: 35636342; PMCID: PMC9142711.
- [14] Fowler AM, Strigel RM. Clinical advances in PET-MRI for breast cancer. *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):e32-e43. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00577-5. PMID: 34973230; PMCID: PMC9673821.
- [15] Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Arch*. 2018 May;472(5):697-703. doi: 10.1007/s00428-018-2301-9. Epub 2018 Jan 27. PMID: 29380126.
- [16] Jonczyk MM, Jean J, Graham R, Chatterjee A. Surgical trends in breast cancer: a rise in novel operative treatment options over a 12 year analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jan;173(2):267-274. doi: 10.1007/s10549-018-5018-1. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30361873; PMCID: PMC6486837.
- [17] Caresia Aroztegui AP, García Vicente AM, Alvarez Ruiz S, et al. 18F-FDG PET/CT in breast cancer: Evidence-based recommendations in initial staging. *Tumour Biol*. 2017;39(10):1010428317728285. doi:10.1177/1010428317728285
- [18] Robson, Nicole and Dinesh Kumar Thekkinkattil. "Current Role and Future Prospects of Positron Emission Tomography (PET)/Computed Tomography (CT) in the Management of Breast Cancer." *Medicina* 60 (2024): n. pag.
- [19] Zając, R., Radzińska, P., Pietrzak, A. K., Wiecheć, K., Żurawski, J., & Cholewiński, W. (2019). Użyteczność metod radioizotopowych w leczeniu przerzutów nowotworowych do układu kostnego – przegląd metod. *Listy z Onkologii Naukowej*, 15(4), 126–133. <https://doi.org/10.21641/los.15.4.99>

- [20] Vaz SC, Oliveira C, Teixeira R, Arias-Bouda LMP, Cardoso MJ, de Geus-Oei LF. The current role of nuclear medicine in breast cancer. *Br J Radiol*. 2023;96(1149):20221153. doi:10.1259/bjr.20221153
- [21] Piccardo A, Fiz F, Treglia G, Bottoni G, Trimboli P. Head-to-Head Comparison between ^{18}F -FES PET/CT and ^{18}F -FDG PET/CT in Oestrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022;11(7):1919. Published 2022 Mar 30. doi:10.3390/jcm11071919
- [22] Katal S, McKay MJ, Taubman K. PET Molecular Imaging in Breast Cancer: Current Applications and Future Perspectives. *J Clin Med*. 2024 Jun 13;13(12):3459. doi:10.3390/jcm13123459. PMID: 38929989; PMCID: PMC11205053.
- [23] O'Brien, S.R., Edmonds, C.E., Katz, D. *et al.* ^{18}F -Fluoroestradiol (FES) PET/CT: review of current practice and future directions. *Clin Transl Imaging* 10, 331–341 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40336-022-00494-9>
- [24] Sahin E, Kus T, Aytekin A, et al. ^{68}Ga -FAPI PET/CT as an Alternative to ^{18}F -FDG PET/CT in the Imaging of Invasive Lobular Breast Carcinoma. *J Nucl Med*. 2024;65(4):512-519. Published 2024 Apr 1. doi:10.2967/jnumed.123.266798
- [25] Chandekar KR, Prashanth A, Vinjamuri S, Kumar R. FAPI PET/CT Imaging-An Updated Review. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jun 9;13(12):2018. doi:10.3390/diagnostics13122018. PMID: 37370912; PMCID: PMC10297281.
- [26] Kuten J, Fahoum I, Savin Z, et al. Head-to-Head Comparison of ^{68}Ga -PSMA-11 with ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT in Staging Prostate Cancer Using Histopathology and Immunohistochemical Analysis as a Reference Standard. *J Nucl Med*. 2020;61(4):527-532. doi:10.2967/jnumed.119.234187
- [27] Cook GJR. Imaging of Bone Metastases in Breast Cancer. *Semin Nucl Med*. 2022;52(5):531-541. doi:10.1053/j.semnuclmed.2022.01.005
- [28] Heindel W, Gübitz R, Vieth V, Weckesser M, Schober O, Schäfers M. The diagnostic imaging of bone metastases. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Oct 31;111(44):741-7. doi:10.3238/arztebl.2014.0741. PMID: 25412631; PMCID: PMC4239579.
- [29] Pesapane F, Mariano L, Magnoni F, et al. Future Directions in the Assessment of Axillary Lymph Nodes in Patients with Breast Cancer. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(9):1544. Published 2023 Aug 25. doi:10.3390/medicina59091544
- [30] Ricart Selma V, González Noguera PJ, Camps Herrero J, Martínez Rubio C, Lloret Martí MT, Torregrosa Andrés A. Localización ecodirigida del cáncer de mama no palpable y del ganglio centinela con $^{99\text{m}}$ Tecnecio-coloide de albúmina [US-guided localization of non-palpable breast cancer and sentinel node using $^{99\text{m}}$ Technetium-albumin colloid]. *Radiologia*. 2007;49(5):329-334. doi:10.1016/s0033-8338(07)73787-6

- [31] Whitman GJ, AlHalawani RH, Karbasian N, Krishnamurthy R. Sentinel Lymph Node Evaluation: What the Radiologist Needs to Know. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(1):12. Published 2019 Jan 17. doi:10.3390/diagnostics9010012
- [32] Li P, Sun D. Advanced diagnostic imaging of sentinel lymph node in early stage breast cancer. *J Clin Ultrasound*. 2022 Mar;50(3):415-421. doi: 10.1002/jcu.23151. Epub 2022 Jan 29. PMID: 35092313; PMCID: PMC9303781.
- [33] Salkica N, Begic A, Zubovic S, Ceric S, Basic A, Sehic A, Julardzija F, Tinjak E. Impact of Reduced Acquisition Time on Bone Single-photon Emission Computed Tomography Images in Oncology Patients. *Acta Inform Med*. 2022 Mar;30(1):36-40. doi: 10.5455/aim.2022.30.36-40. PMID: 35800906; PMCID: PMC9226760.
- [34] Vidal-Sicart S, Rioja ME, Prieto A, Goñi E, Gómez I, Albala MD, Lumbreras L, León LF, Gómez JR, Campos F. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer with ^{99m}Tc-Tilmanocept: A Multicenter Study on Real-Life Use of a Novel Tracer. *J Nucl Med*. 2021 May 10;62(5):620-627. doi: 10.2967/jnumed.120.252064. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33037087.
- [35] Metelerkamp Cappenberg, T., De Schepper, S., Vangestel, C. *et al.* First-in-human study of a novel cell death tracer [^{99m}Tc]Tc-Duramycin: safety, biodistribution and radiation dosimetry in healthy volunteers. *EJNMMI radiopharm. chem.* **8**, 20 (2023). <https://doi.org/10.1186/s41181-023-00207-1>