

Praca pogładowa/Review paper

Rola technik radioizotopowych w ocenie raka sutka

The role of radioisotope imaging techniques in the breast cancer diagnosis

Martyna Świątowiecz¹, Agata Pietrzak^{1,2}¹ Katedra i Zakład Elektroradiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu,² Zakład Medycyny Nuklearnej, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Garbary 15, Poznań

Streszczenie

Rak sutka jest najczęściej występującą chorobą onkologiczną wśród kobiet na świecie, charakteryzującą się wysoką śmiertelnością pomimo dostępności szeregu metod diagnostycznych i terapeutycznych. Warunkiem pełnego wyleczenia choroby jest wczesne wykrycie i precyzyjna ocena jej rozległości, niezbędne do wdrożenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Wśród licznych metod wykorzystywanych w diagnostyce raka sutka, wyróżnić należy narzędzia dziedziny medycyny nuklearnej (MN) – tak zwane techniki radioizotopowe, umożliwiające obrazowanie morfologiczne i metaboliczne. Obecnie, najczęściej stosowaną w ocenie chorób onkologicznych metodą obrazowania radionuklidowego jest pozytonowa tomografia emisyjna-tomografia komputerowa (z ang. *positron emission tomography-computed tomography*, PET-CT) z użyciem radiofarmaceutyku fluorodeoksyglukozy – analogu glukozy znakowanego izotopem fluoru-18 (*2-deoksy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glukoza*, z ang. *fluorine-¹⁸F-fluorodeoxyglucose*, ¹⁸F-FDG). Niemniej, jest to zaledwie przykład spośród dostępnych i użytecznych w ocenie raka sutka technik czy radiofarmaceutyków, których liczba i dostępność rosną z uwagi na istotny rozwój dziedziny MN w ostatnich latach.

Abstract

Breast cancer is the most common oncological disease among women worldwide characterized by a high mortality rate despite the dynamic development of diagnosis and therapy. The oncologic therapy effectiveness depends strongly on early detection and precise staging of the breast cancer. Among the available methods of imaging, one of the most useful seems to be Nuclear Medicine scanning, mainly: positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) using the using the radiopharmaceutical fluorine-¹⁸F-fluorodeoxyglucose - a glucose analogue labeled with the fluorine-18 isotope (2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose, ¹⁸F-FDG). So called radioisotope imaging ensures the anatomic and metabolic diagnostic imaging, helpful in the breast cancer staging and restating. Nevertheless, this is just an example among the available and useful in the evaluation of breast cancer techniques or radiopharmaceuticals, which are increasing in number and availability due to the significant development of the nuclear medicine field in recent years.

Słowa kluczowe: medycyna nuklearna, onkologia, pozytonowa tomografia emisyjna-tomografia komputerowa, rak piersi

Keywords: nuclear medicine, oncology, positron emission tomography-computed tomography, breast cancer

Adres do korespondencji
Martyna Świętowicz
Katedra i Zakład Elektroradiologii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
martynaswietowicz@gmail.com

Wstęp

Rak sutka jest najczęściej wykrywanym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów z przyczyn onkologicznych wśród kobiet na świecie [1]. Tylko w 2021 roku, Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) wskazywał ponad 21. tysięcy nowych przypadków zachorowań na raka sutka w Polsce [2].

Choroby sutka podzielić można na onkologiczne (guzy złośliwe) i nieonkologiczne (np. stany zapalne, guzy łagodne). Guzy sutka, zarówno łagodne (np. torbiele) i złośliwe (np. najczęściej stwierdzany rak, niezwykle rzadko: mięsak) cechują wysoka zapadalność i śmiertelność. Najczęściej wykrywanymi typami histologicznymi raka sutka są te wywodzące się z nabłonka przewodowego gruczołu sutkowego, niemniej, jest to jeden z kilku typów utkania histologicznego guzów, rozwijających się w obrębie tego gruczołu [3].

Heterogenne i liczne są także czynniki predysponujące do zachorowania na raka sutka. Wśród tych, wyróżnić należy wiek, dziedziczne mutacje genetyczne - np. tzw. genu raka piersi (z ang. *breast cancer gene*; mutacje 1,2; BRCA1, BRCA2) [4], amplifikacja lub nadekspresja ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) [5]. Dodatkowo, rak sutka w wywiadzie rodzinnym, a także istniejące lub przebyte schorzenia gruczołu sutkowego, np. zmiany rozrostowe (atypowe hiperplazje), zapalenia w obrębie gruczołu sutkowego (szczególnie te, występujące wielokrotnie w tym samym obszarze) [4]. Autorzy [6-7] określają także istotny udział stymulacji hormonalnej w rozwoju raka sutka: przedłużone oddziaływanie estrogenów (wczesne miesiączkowanie i późna menopauza, brak lub późne ciążę), a także długotrwałe stosowanie antykoncepcji hormonalnej lub hormonoterapii zastępczej (HTZ). Dodatkowo, czynniki takie jak niska aktywność fizyczna, siedzący tryb życia, nieprawidłowa dieta bogata w nasycone tłuszcze pochodzenia zwierzęcego, nadwaga i otyłość, wzmożona konsumpcja alkoholu, palenie tytoniu, a w końcu – ekspozycja na szkodliwe czynniki chemiczne i fizyczne, np. promieniowanie jonizujące, istotnie przyczyniają się do zwiększonego ryzyka zachorowania na raka sutka [6].

Bez względu na typ utkania histologicznego złośliwego guza sutka, o możliwości pełnego wyleczenia choroby decyduje szybkie podjęcie odpowiedniego leczenia, warunkowane wczesnym wykryciem i precyzyjną oceną rozległości choroby. „Złotym standardem” diagnostyki onkologicznej jest ocena histopatologiczna wycinka (biopsji) zmiany podejrzanej wykrytej w trakcie samodzielnego badania piersi lub obrazowania techniką radiologiczną lub medycyny nuklearnej (MN) [8].

Cel pracy

Celem niniejszego opracowania jest charakterystyka zastosowań technik obrazowania radioizotopowego z dziedziny MN w ocenie raka sutka w kontekście detekcji choroby i wskazania jej rozległości, oceny stopnia zaawansowania przed rozpoczęciem leczenia (z ang. *staging*), w trakcie i po zakończeniu terapii (z ang. *restaging*) celem ewaluacji jej skuteczności, a w końcu – wykrycia wznowy nowotworowej, w oparciu o analizę piśmiennictwa naukowego.

Materiał i metoda

Niniejsza praca została przygotowana w oparciu o piśmiennictwo naukowe odnoszące się do roli technik radioizotopowych w ocenie raka sutka pochodzące z bazy naukowej *National Center for Biotechnology Information* (NCBI; Stany Zjednoczone Ameryki, 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894). Wykorzystano również źródła spoza ww. bazy naukowej, w tym opracowania polskojęzyczne. Wyszukiwania były ograniczone do artykułów opublikowanych w okresie od 2014 do 2024 roku.

Omówienie

Diagnostyka raka sutka – przegląd metod

Metodą z wyboru w wykrywaniu guzów sutka jest mammografia (z ang. *mammography*, MMG), wykonywana jako badanie przesiewowe, które w Polsce przysługuje kobietom w wieku 45.-74. lat co dwa lata lub jako badanie diagnostyczne, jeśli występują niepokojące objawy, np. palpacyjne wykrycie guza w obrębie gruczołu sutkowego. Czułość mammografii jest jednak ograniczona podczas obrazowania piersi kobiet młodych o gęstym utkaniu tkanki włóknisto-gruczołowej w porównaniu z piersiami o przeważającej budowie tłuszczowej i wynosi odpowiednio 62,9% i 87,0% [9].

Uzupełnieniem MMG m.in. w celu odrzucenia wyników fałszywie dodatnich, tudzież badaniem pierwszym lub podstawowym jest badanie ultrasonograficzne (z ang. *ultrasonography*, USG), podczas którego można dodatkowo zastosować opcję dopplerowską i/lub dożylnie podać środki kontrastujące [10]. Jednakże najwyższą czułością (90%) w wykrywaniu niewielkich zmian cechuje się rezonans magnetyczny (z ang. *magnetic resonance imaging*, MRI) piersi ze wzmocnieniem kontrastowym [11]. Badanie MRI nie jest stosowane jako rutynowa procedura, ale stanowi cenne narzędzie diagnostyczne w szczególnych sytuacjach klinicznych, gdy inne metody obrazowe nie pozwoliły na jednoznaczne rozpoznanie. Wykorzystywane są wówczas aparaty o indukcji pola magnetycznego $\geq 1,5$ Tesli z zastosowaniem cewki powierzchniowej do jednoczesnego badania obu piersi [10].

W ocenie inwazyjnych nowotworów zrazikowych badacze [12] wskazują szczególną przydatność pozytonowej tomografii emisyjnej-tomografii komputerowej (z ang. *positron emission tomography-computed tomography*, PET-CT) z użyciem radiofarmaceutyku fluorodeoksyglukozy – analogu glukozy znakowanego izotopem fluoru-18 (2-deoksy-2-[^{18}F]fluoro-D-glukoza, z ang. *fluorine- ^{18}F -fluorodexyglucose*, ^{18}F -FDG), ponieważ ten typ nowotworów jest trudniejszy do wykrycia niż inwazyjne raki przewodowe w obrazowaniu za pomocą MMG, USG czy MRI. Badanie ^{18}F -FDG PET-CT nie jest jednak metodą powszechnie stosowaną w wykrywaniu pierwotnego raka piersi z powodu wysokiego odsetka wyników fałszywie ujemnych, zwłaszcza w przypadku zmian o wielkości mniejszej niż 1 cm oraz guzów o niskim stopniu złośliwości, cechujących się niskim stopniem utylizacji glukozy [12,13].

Detekcja i ocena stopnia zaawansowania raka sutka – przydatność obrazowania radionuklidowego

Ocena stopnia zaawansowania raka sutka, dokonywana zgodnie z klasyfikacją guz-węzeł-przerzut (z ang. T - *tumour*, N - *lymph node*, M - *metastasis*, TNM) opiera się o wskazanie obecności ogniska pierwotnego, liczby i lokalizacji przerzutowych węzłów chłonnych oraz ognisk odległych (np. do układu kostnego) [14]. Z uwagi na wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów w przebiegu raka sutka, złożona, czuła i swoista diagnostyka obrazowa jest krytycznym elementem procesu planowania leczenia [8]. Techniki radioizotopowe pozwalają na wykrycie ogniska pierwotnego, określenie stopnia zaawansowania węzłowego, a w końcu – ocenę narządów miękkich i układu kostnego pod kątem obecności przerzutów odległych [15]. W zależności od celu badania, zastosowane mogą być różnorodne akwizycje z użyciem odpowiednich radiofarmaceutyków [16]. Odpowiednie postępowanie diagnostyczne pozwala na wczesną detekcję choroby, właściwą ocenę stopnia zaawansowania zarówno przed, jak i w trakcie czy po zakończonym leczeniu.

Detekcja raka sutka opiera się o zastosowanie omawianych już metod (MMG, USG), a jej uzupełnieniem mogą być zaawansowane metody diagnostyki radiologicznej lub MN, szczególnie: badanie radioizotopowe PET-CT z zastosowaniem radiofarmaceutyku ^{18}F -FDG [8,10]. Pomimo dostępności szeregu preparatów radiofarmaceutycznych, metoda ^{18}F -FDG PET-CT wykazuje najwyższe czułość i swoistość w ocenie ogniska pierwotnego raka sutka [16]. Technika ta jest także przydatnym narzędziem oceny stopnia zaawansowania choroby według klasyfikacji TNM, umożliwiając precyzyjną ocenę stopnia zaawansowania węzłowego choroby, jak również – określenie liczby i lokalizacji przerzutów odległych [13-15]. Podstawową metodą oceny układu kostnego jest scyntygrafia kości (z ang. *bone scintigraphy*, BS) z wykorzystaniem metylenodwufosfonianu znakowanego izotopem technetu-99m (z ang. *technetium- $^{99\text{m}}$ -labelled methy-diphosphonates*, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP) oraz ^{18}F -FDG PET-CT [17]. Dobór metody obrazowej zależy od wskazania.

W przypadku oceny wstępnej lub diagnostyki pogłębionej raka sutka, preferowaną techniką obrazową jest PET-CT. W przypadku stwierdzenia zaawansowania miejscowego choroby, możliwe jest dalsze monitorowanie postępów terapii lub regularne badania kontrolne z użyciem badania BS [15]. Ze względu na wyższą rozdzielczość przestrzenną, jak również akwizycję trójwymiarową, metoda ^{18}F -FDG PET-CT jest badaniem dokładniejszym niż $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP BS. Cechuje się także wyższą czułością oraz swoistością (odpowiednio 90%, 97%) niż konwencjonalna, planarna scyntygrafia kości (86%, 81%) w ocenie układu kostnego [18]. Akwizycja

^{18}F -FDG PET-CT wykazuje wysoką użyteczność w wykrywaniu przerzutów odległych pierwotnego oraz nawrotowego raka sutka, stanowiąc ważne uzupełnienie postępowania diagnostyczno-leczniczego, zastosowanego wobec chorych z tym rozpoznaniem [18,19]. Ograniczeniem metody jest niska dostępność skanerów PET-CT, co skutkuje często niemożnością przeprowadzenia procedury lub utrudnionym wykonaniem badań kontrolnych [19]. W przypadku konieczności oceny pojedynczych zmian w układzie kostnym, możliwe jest zastosowanie badania tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu połączonej z akwizycją CT (z ang. *single-photon emission tomography – computed tomography*, SPECT) z użyciem radiofarmaceutyku $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP [20].

Często stosowanym badaniem radionuklidowym jest tzw. limfoscyntygrafia, czyli badanie scyntygraficzne węzłów chłonnych. Technika ta umożliwia ocenę przedoperacyjną węzła wartownika, przeprowadzaną przed zabiegiem operacyjnym, będącym podstawową metodą leczenia raka sutka. Uzupełnieniem planarnej limfoscyntyigrafii z użyciem preparatu – nanokoloidu (albumina ludzka) znakowanego izotopem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ może być ocena objętościowa z zastosowaniem akwizycji SPECT [21].

Terapia raka sutka – rola technik radioizotopowych w planowaniu i ocenie skuteczności leczenia

Leczenie raka sutka obejmuje chirurgię, chemioterapię, radioterapię, terapię hormonalną, tzw. celowaną i immunoterapię. Wybór metody oraz schematu, w jakim zostaną one wdrożone w ramach planu terapii zależy od szeregu czynników, m.in. ogólnego stanu chorej, stopnia zaawansowania choroby, typu utkania histologicznego i innych [22]. Na każdym etapie postępowania leczniczego niezbędne jest zastosowanie odpowiedniej, możliwie jak najbardziej czulej i swoistej techniki diagnostycznej, umożliwiającej precyzyjną ocenę skuteczności leczenia. Techniki radioizotopowe, szczególnie badania ^{18}F -FDG PET-CT i $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP BS należą do najczęściej stosowanych narzędzi diagnostycznych, służących monitorowaniu postępów terapii oraz oceny wznowy nowotworowej [15,19]. Precyzyjna diagnostyka obrazowa prowadzi do wdrożenia odpowiedniego leczenia, częstokroć z możliwym ograniczeniem wskazań do przeprowadzenia okaleczających zabiegów chirurgicznych (poprzez zastosowanie tzw. leczenia oszczędzającego sutek), co przekłada się na wzrost jakości życia chorych, poddawanych leczeniu [23].

Techniki radioizotopowe stanowią istotny element postępowania wobec chorych z rozpoznaniem i leczonym rakiem sutka. Badania kontrolne wykonywane są zgodnie z ustaloną częstotliwością (szczególnie w czasie trwania terapii), jak również w przypadku pojawienia się niepokojących objawów klinicznych lub np. bólu kości czy stawów, czy też zaburzeń w obrazie laboratoryjnym krwi [15,23]. Badania radioizotopowe znajdują zastosowanie zarówno w ocenie skuteczności stosowanego leczenia, jak również w ocenie wznowy raka sutka. W przypadku oceny efektywności terapii, ewaluacji poddawane są przekroje PET-CT ze szczególnym uwzględnieniem tzw. oceny półilościowej wskaźnika maksymalnej standaryzowanej wartości wychwytu (z ang. *maximal standardized uptake value*, SUVmax). Wzrost lub brak zmiany wymiaru parametru SUVmax w obszarze zainteresowania w stosunku do skanów pierwotnych (wykonanych przed leczeniem) może świadczyć o niskiej skuteczności i w konsekwencji – konieczności modyfikacji planu leczenia [12,13].

Badanie ^{18}F -FDG PET-CT wykazuje wysoką czułość (90%) oraz swoistość (81%) w ocenie wznowy raka sutka, co wskazuje na porównywalną z MRI użyteczność akwizycji PET-CT [24]. W przypadku rozsiewu choroby, metoda ta stanowi wysoce użyteczne narzędzie oceny leczenia systemowego w kontekście zmian stopnia utylizacji glukozy w węzłach chłonnych, narządach miękkich czy kościach [13,15]. Zarówno w przypadku oceny odpowiedzi na chemioterapię, jak i każdą inną metodę leczniczą, istotne jest zachowanie właściwego odstępu czasowego pomiędzy wdrożeniem metody a wykonaniem skanów kontrolnych ^{18}F -FDG PET-CT (6.-8. tygodni) z uwagi na nieswoisty charakter radioznacznika, gromadzącego się w obszarach zapalnych czy pooperacyjnych. Zachowanie okna czasowego jest istotnym czynnikiem wpływającym na przydatność metody [25].

Radiofarmaceutyk ^{18}F -FDG jest najczęściej stosowanym, lecz nie jedynym użytecznym w ocenie raka sutka preparatem dedykowanym technice PET-CT. Na uwagę zasługuje także radioznacznik 16α - ^{18}F -fluoro-17 β -fluoroestradiol (^{18}F -FES), wykorzystywany do ilościowego określenia aktywności receptorów estrogenowych (z ang. *estrogen receptors*, ER) [24]. ^{18}F -FES uznawany jest za potencjalnie wysoce użyteczny preparat, umożliwiający kwalifikację do terapii hormonalnej raka sutka. Dzięki zastosowaniu badania ^{18}F -FES PET-CT, możliwa jest analiza potencjalnej skuteczności leczenia, a także monitorowanie odpowiedzi na jej zastosowanie [24]. Autorzy [16,24] sugerują, że akwizycja ^{18}F -FES PET-CT może być szczególnie pomocna w przypadku stwierdzenia obecności rozsiewu raka sutka do układu kostnego (tzw. guzów ER-dodatnich). Badacze [15,24] sugerują także, że w przyszłości, szeroko stosowanym radiofarmaceutykiem może być także inhibitor fibroblastów znakowany izotopem galu-68 (z ang. *gallium-68-labelled fibroblast activation protein inhibitor*,

^{68}Ga -FAPI), cechujący się niskim (w porównaniu z ^{18}F -FDG) wychwytem fizjologicznym w tkankach prawidłowych. Badanie ^{68}Ga -FAPI PET-CT ma być szczególnie użyteczny w przypadku oceny zaawansowanego, inwazyjnego raka sutka [15,16,24]. Istotnym ograniczeniem ww. technik jest niska dostępność zarówno skanerów, jak i radiofarmaceutyków swoistych.

Dyskusja

Pomimo szerokiej dostępności licznych metod diagnostycznych, umożliwiających wczesne wykrycie, ocenę stopnia zaawansowania i planowanie oraz monitorowanie leczenia, rak sutka pozostaje pierwszą przyczyną zachorowań i zgonów z przyczyn onkologicznych tak w Polsce, jak i na świecie [1,2,26]. Wśród mężczyzn, odsetek zachorowań i zgonów jest nieznaczny [26], niemniej, rak sutka stanowi istotne zagrożenie życia i wymaga szczególnej uwagi oraz złożonego, precyzyjnie zaplanowanego postępowania diagnostycznego i leczniczego.

Bez względu na typ utkania histologicznego guza piersi, szybkie wykrycie i precyzyjne określenie stopnia zaawansowania choroby jest krytyczne dla powodzenia terapii. Zastosowanie odpowiednich technik diagnostycznych stanowi podstawę planu leczenia, którego wybór i przebieg decyduje m.in. o jakości życia chorych onkologicznie, poddawanych częstokroć okaleczającym zabiegom chirurgicznym [23]. Wdrożenie odpowiednio czułych i swoistych metod diagnostyki laboratoryjnej i obrazowej skutkuje doбором właściwych metod leczenia, w tym: oszczędzającego zabiegu chirurgicznego, możliwego jedynie w przypadku niskiego stopnia zaawansowania choroby, ograniczającego się do guza *in situ* [10,22]. Badania radioizotopowe są użytecznym narzędziem diagnostycznym, umożliwiającym ocenę metaboliczną i morfologiczną znacznej powierzchni ciała chorych w trakcie jednej akwizycji, co pozwala na wykrycie obszarów zaburzonego metabolizmu radiofarmaceutyku we wszystkich regionach ciała chorych [15]. Metody MN są użytecznymi narzędziami detekcji i oceny stopnia zaawansowania raka sutka. Szczególne zastosowanie znajdują badania ^{18}F -FDG PET-CT oraz $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP BS, umożliwiające wykrycie przerzutów odległych. Znaczący postęp technologiczny oraz opracowanie nowych radiofarmaceutyków pozwala na poprawę czułości i swoistości metody PET-CT w porównaniu z najczęściej wykorzystywanym w onkologii badaniem ^{18}F -FDG PET-CT w zakresie oceny bardzo małych guzów sutka o niskim stopniu złośliwości, ograniczając liczbę wyników fałszywie ujemnych. Swoiste radiofarmaceutyki (np. ^{18}F -FES) umożliwiają także dokładniejszą kwalifikację chorych do odpowiedniej, skutecznej terapii przeciwnowotworowej [13,15,24].

Wnioski

Badania obrazowe z wykorzystaniem środków radioizotopowych stanowią użyteczne uzupełnienie diagnostyki raka sutka, jak również oceny stopnia zaawansowania oraz planowania i oceny skuteczności leczenia.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje/None.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo

- [1] Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol.* 2022 Feb 1;95(1130):20211033. doi: 10.1259/bjr.20211033. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34905391; PMCID: PMC8822551.
- [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] Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. *Pathologica.* 2020 Mar;112(1):25-41. doi: 10.32074/1591-951X-1-20. PMID: 32202537; PMCID: PMC8138497.
- [4] Shah R, Rosso K, Nathanson SD. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol.* 2014 Aug 10;5(3):283-98. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.283. PMID: 25114845; PMCID: PMC4127601.
- [5] 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. Epub 2014 Sep 7. PMID: 25276427; PMCID: PMC4170925.
- [6] Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, Shi W, Jiang J, Yao PP, Zhu HP. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 2017 Nov 1;13(11):1387-1397. doi: 10.7150/ijbs.21635. PMID: 29209143; PMCID: PMC5715522.
- [7] Obeagu EI, Obeagu GU. Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. *Medicine (Baltimore).* 2024 Jan 19;103(3):e36905. doi: 10.1097/MD.00000000000036905. PMID: 38241592; PMCID: PMC10798762.
- [8] McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *J Nucl Med.* 2016 Feb;57 Suppl 1:9S-16S. doi: 10.2967/jnumed.115.157834. PMID: 26834110.
- [9] Sogani J, Mango VL, Keating D, Sung JS, Jochelson MS. Contrast-enhanced mammography: past, present, and future. *Clin Imaging.* 2021 Jan;69:269-279. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.09.003. Epub 2020 Sep 19. PMID: 33032103; PMCID: PMC8494428.
- [10] Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027.
- [11] Alonso Roca S, Delgado Laguna AB, Arantzeta Lexarreta J, Cajal Campo B, Santamaría Jareño S. Screening in patients with increased risk of breast cancer (part 1): pros and cons of MRI screening. *Radiologia (Engl Ed).* 2020 Jul-Aug;62(4):252-265. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rx.2020.01.007. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32241593.
- [12] Robson N, Thekkinkattil DK. Current Role and Future Prospects of Positron Emission Tomography (PET)/Computed Tomography (CT) in the Management of Breast Cancer. *Medicina (Kaunas).* 2024 Feb 14;60(2):321. doi: 10.3390/medicina60020321. PMID: 38399608; PMCID: PMC10889944.
- [13] Sarikaya I. Breast Cancer and PET Imaging. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2021;24(1):16-26. doi: 10.5603/NMR.2021.0004. PMID: 33576480.
- [14] 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.
- [15] 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 Sep;96(1149):20221153. doi: 10.1259/bjr.20221153. Epub 2023 Apr 26. PMID: 37097285; PMCID: PMC10461286.
- [16] Ndlovu H, Lawal IO, Mokoala KMG, Sathekge MM. Imaging Molecular Targets and Metabolic Pathways in Breast Cancer for Improved Clinical Management: Current Practice and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 26;25(3):1575. doi: 10.3390/ijms25031575. PMID: 38338854; PMCID: PMC10855575.
- [17] Agata Pietrzak, Rafal Czepczynski, Ewa Wierzchoslawska, Witold Cholewinski. Metabolic activity in bone metastases of breast and prostate cancer were similar as studied by ¹⁸F-FDG PET/CT. The role of ^{99m}Tc-MDP. *Hell J Nucl Med* 2017; 20(3): 237-240.
- [18] 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.
- [19] Hildebrandt MG, Naghavi-Behzad M, Vogsen M. A role of FDG-PET/CT for response evaluation in metastatic breast cancer? *Semin Nucl Med.* 2022 Sep;52(5):520-530. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2022.03.004. Epub 2022 May 4. PMID: 35525631.
- [20] Li X, An C, Zhang W. Is it sufficient to evaluate metastatic bone involvement in breast cancer using SPECT/CT? A new approach of SPECT/CT-guided targeted bone marrow biopsy. *BMC Cancer.* 2022 Jun 4;22(1):614. doi: 10.1186/s12885-022-09702-1. PMID: 35659208; PMCID: PMC9167511.
- [21] Freebody J, Fernando S, Rossleigh MA. Triple-site radiotracer application in breast lymphoscintigraphy and sentinel node discordance. *World J Nucl Med.* 2019 Apr-Jun;18(2):127-131. doi:

10.4103/wjnm.WJNM_32_18. PMID: 31040742; PMCID: PMC6476254.

[22] Wang J, Wu SG. Breast Cancer: An Overview of Current Therapeutic Strategies, Challenge, and Perspectives. Breast Cancer (Dove Med Press). 2023 Oct 20;15:721-730. doi: 10.2147/BCTT.S432526. PMID: 37881514; PMCID: PMC10596062.

[23] Moo TA, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. PET Clin. 2018 Jul;13(3):339-354. doi: 10.1016/j.cpet.2018.02.006. PMID: 30100074; PMCID: PMC6092031.

[24] 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.

[25] Zhang-Yin J. State of the Art in 2022 PET/CT in Breast Cancer: A Review. J Clin Med. 2023 Jan 27;12(3):968. doi: 10.3390/jcm12030968. PMID: 36769616; PMCID: PMC9917740.

[26] Plichta JK, Ren Y, Marks CE, Thomas SM, Greenup RA, Rosenberger LH, Fayanju OM, McDuff SGR, Hwang ES, Force J. Surgery for Men with Breast Cancer: Do the Same Data Still Apply? Ann Surg Oncol. 2020 Nov;27(12):4720-4729. doi: 10.1245/s10434-020-08901-z. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32705510; PMCID: PMC7554146.