

ORJİNAL YAZI

Meme Lezyonlarının Değerlendirilmesinde Tc-99m MIBI Sintimamografi: Histopatolojik Bulgularla Karşılaştırma

Neşe GÜNEŞ, Ali Tayyar AKPINAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Sintimamografi (SMG) meme lezyonlarını değerlendirmede kullanılan noninvaziv fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Bu çalışmada, 27 kadın hastanın SMG görüntülemelerini ve histopatolojik sonuçlarını karşılaştırmalı olarak geriye dönük değerlendirdik. Bu hastalarda toplam 29 meme lezyonu saptanmıştı. Histopatolojik olarak, lezyonların 13'ü malign, 16'sı ise benign olarak raporlanmıştı. SMG'de bu 13 malign lezyondan 10 tanesi doğru olarak saptanmakla birlikte, 3 lezyonda yanlış negatiflik ve 7/16 benign lezyonda ise yanlış pozitiflik ile karşılaştık. Buna göre SMG'nin meme kanseri tanısında duyarlılığı %77, özgüllüğü ise %59 olarak bulundu. Çalışmamızın sonuçları, SMG'nin meme lezyonlarının değerlendirilmesinde tamamlayıcı bir tanı yöntemi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sintimamografi. Tc-99m-MIBI. Meme kanseri.

99mTc MIBI Scintimammography in The Evaluation of Breast Lesions: Correlation with Histological Findings

ABSTRACT

Scintimammography (SMG) is a non-invasive functional diagnostic modality in the evaluation of breast lesions. In this study we retrospectively evaluated the scintimammographic examinations of 27 women and compared them with histopathological results. A total of 29 breast lesions were found. Histopathology of these lesions showed that 13 were malignant and 16 were benign. SMG correctly identified 10 of 13 malignant lesions. However, there were 7 false positive and 3 false negative findings. The sensitivity and specificity of SMG in detecting breast cancer were 77% and 59% respectively. Our results suggest that SMG may be used as a complementary imaging method for evaluation of breast lesions.

Key Words: Scintimammography. ^{99m}Tc-MIBI. Breast cancer.

Tc-99m MIBI sintimamografi (SMG), 90'lı yılların ortalarından beri kullanılmakta olan fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Meme kanseri tanısında en sık kullanılan ve yüksek duyarlılığı nedeniyle tarama testi olarak da kullanılan görüntüleme yöntemi olan mamografinin (MMG) özgüllüğünün düşük oluşu ve özellikle bazı durumlarda (dens memeler, önceden meme cerrahisi geçirmiş veya radyoterapi almış olgular, meme implantlı olgular vb.) yetersizlikleri iyi bilinmektedir¹⁻⁵. SMG, MMG'nin özgüllüğünü arttırmak ve özellikle yukarıda sözü edilen durumlarda kullanılmak üzere önerilmiş tamamlayıcı bir testtir⁶. SMG ile ilgili özellikle ilk raporlarda tekniğin duyarlılığı ve özgüllüğü çok yüksek olarak bildiril-

mekle birlikte, deneyimler arttıkça yetersizlikleri de daha iyi anlaşılmıştır. Nonpalpabl (veya 1 cm.den küçük) lezyonlarda SMG'nin duyarlılığı belirgin şekilde düşük bulunurken, benign bazı patolojilerde (fibroadenomlar (FA), abse, akut mastitis vb.) yanlış pozitiflikten kaynaklanan özgüllük düşüşüne de dikkat çekilmiştir⁷. SMG'nin günümüzdeki pozisyonunu da irdeleyen bir derlemede gözden geçirilen raporlardaki toplam 5660 olguda tekniğin duyarlılığının ortalama %84, özgüllüğünün ise %86 bulunduğu ortaya konulmuştur⁷. Palpabl kitlelerde duyarlılık nonpalpabl olanlara göre belirgin derecede yüksektir. Son yıllarda genel kabul gören görüş, SMG'nin sözü geçen sınırlamaları nedeniyle bir tarama testi olamayacağı, ancak, nondiyagnostik veya değerlendirme güçlüğü çekilen MMG olgularında tamamlayıcı tanı yöntemi olarak kullanılabileceği şeklindedir^{7,8}. Bu raporda son 3 yıl içerisinde Nükleer Tıp Anabilim Dalımızda çekilen SMG olguları içerisinde histopatolojik inceleme sonuçlarına ulaşılabilenlerin retrospektif bir değerlendirmesi sunulmaktadır. Bu değerlendirmede tekniğin etkinliğinin literatür ışığında gözden geçirilmesi amaçlanmaktadır.

Geliş Tarihi: 26.03.2007
Kabul Tarihi: 20.06.2007

Dr. A. Tayyar AKPINAR
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp AD
16069 BURSA
Tel: 0224-4428307
Faks: 0224-4429212
E-posta: atakp@uludag.edu.tr

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Nükleer Tıp Anabilim dalımızda sintimamografik görüntüleme yapılan olgular içerisinden histopatolojik değerlendirme sonuçlarına ulaşılabilen 27 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 43.5 (± 14 SD, orta:43) olup, en genç hasta 17, en yaşlı hasta 65 yaşındaydı. Olguların 8'i (%30) postmenopozal dönemdeydi. Hastaların 17'sinde (%63) görüntüleme öncesi yakınma ya da bulgu olarak palpabl kitle varlığı mevcutken, 10 tanesinde ise önceden geçirilmiş meme operasyonu (6 hasta meme kanseri, 4 hasta ise fibroadenom nedeniyle) öyküsü mevcuttu.

Her hastaya 20-25 mCi Tc-99m-MIBI pedal venlerden intravenöz olarak enjekte edildi. Pedal venlerden uygulamanın mümkün olmadığı durumlarda şüphelenilen meme patolojisinin karşı tarafındaki kolundan, antekübital venlerden uygulandı. Enjeksiyonlar kelebek iğne vasıtasıyla yapıldı ve tracer aktiviteden sonra 10-20 ml %0,9'luk serum fizyolojik verilerek aktivitenin iğne setinden temizlenmesine özen gösterildi. Enjeksiyondan hemen sonra, hasta görüntüleme odasına alındı, kıyafetlerinin ve takılarının çıkartılması istenerek hastane gömleği giydirildi. Görüntüleme masası üstündeki özel SMG yatağı üzerine yüzüstü yatırılan hastanın çekimleri meme patolojisinin bulunduğu/şüphelenildiği taraftan başlamak üzere, enjeksiyon uygulamasından yaklaşık 5-10 dakika sonra başlatıldı.

Dikdörtgen başlıklı, düşük enerjili, yüksek rezolüsyonlu kolimatörü olan geniş görüş alanlı gama kamera (Starcam 3200, GE Medical systems, USA), $\pm 10^\circ$ luk pencereye ve enerji piki 140 keV'lük merkeze ayarlanarak 256 matriks ile planar görüntüler alındı. Çekimlerde, yüz üstü yatar pozisyondaki hastanın çekilen memesinin masadan bağımsız olacak şekilde sarkıtılarak görüntülenmesine, memenin üst ve alt kısımlarından basıya uğramamasına ve diğer memenin ise hasta ile masa arasına sıkıştırılmasına özen gösterildi. 10'ar dakika boyunca sağ ve sol taraftan ayrı ayrı lateral görüntüler alınırken, meme dokusunun daha iyi görüntülenmesi için kamera 90 derecelik lateral konumdan 10 derece kadar posterior oblik konuma getirilecek şekilde lateral görüntüleme modifiye edildi. Daha sonra hastanın sırtüstü yatması ve kollarının başının altına doğru alınması sağlanarak toraks, aksillalar ve servikal alanlar görüntüleme alanı içinde kalacak şekilde, 10 dakikalık anterior görüntüler alındı. Memelerdeki tutulumlar kalitatif olarak "fokal" ya da "yaygın/heterojen" olmak üzere "normal", "düşük", "orta" ve "yüksek" dereceli tutulumlar olarak derecelendirilerek yorumlandı. Memelerdeki veya aksillalardaki fokal, iyi sınırlı kontür gösteren ve orta veya belirgin artmış tutulum gösteren lezyon veya lezyonlar daha çok malignite ile

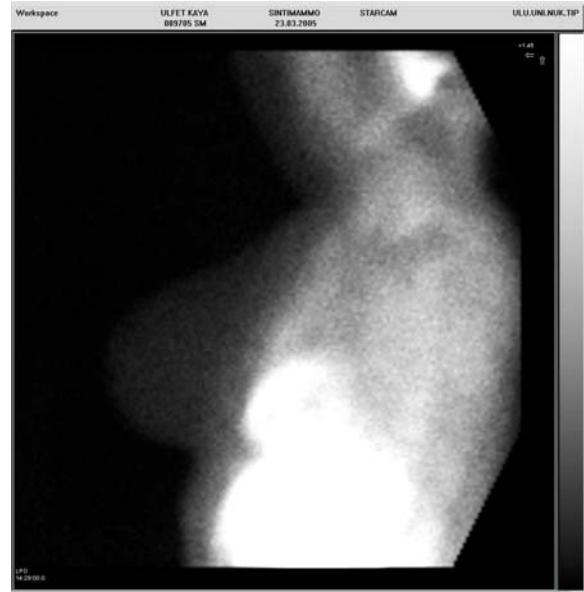
uyumlu, buna karşın hafif artmış tutulum, heterojen veya diffüz artmış tutulum, lineer veya yüzeysel aksiller tutulumlar daha çok benign patolojilerle veya normalin varyasyonları ile uyumlu özellikler olarak yorumlandı. SMG çalışması tarihinden itibaren en az 6 aylık bir süre sonunda her hastanın Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Meme Cerrahisi Bilim Dalı'ndaki hasta dosyaları taranarak nihai tanıları, prognozları ve yeni bulguları gözden geçirildi.

Bulgular ve Sonuçlar

Değerlendirmeye dahil edilen 27 hastadaki 29 lezyondan 16 tanesi benign, 11 tanesi malign, 2 tanesi premalign (atipik intraduktal hiperplazi [AIH]) olarak saptandı (Tablo I). Benign natürlü 16 lezyondan 5 tanesi fibrokistik meme hastalığı (FKH), 8 tanesi fibroadenom (FA) ve birer tane de juvenil fibroadenom, mastit ve duktal hiperplazi idi.

Benign olguların sintigrafik bulguları aşağıdaki gibiydi:

a) FKH (n=5): 1 normal (Şekil 1), 1 hafif fokal, 2 orta/belirgin, 1 heterojen (Şekil 2) tutulum patterni,



Şekil 1.

Normal SMG örneği. Sol lateral açıdan alınan görüntüde sol memede düşük düzeyde ve homojen MIBI tutulumu görülmüyor.

b) FA (n=8): 3 normal, 2 hafif fokal, 3 orta/belirgin fokal tutulum patterni,

c) Juvenil FA (n=1): orta/belirgin fokal tutulum patterni,

d) Mastit (n=1): orta/belirgin fokal tutulum patterni,

e) Duktal hiperplazi (n=1): hafif fokal tutulum patterni.

Meme Lezyonlarında Tc-99m MIBI Sintimamografi



Şekil 2.

Heterojen SMG örneği. Sol lateral açıdan alınan görüntüde sol memede yaygın, heterojen artmış MIBI tutulumu görülüyor.

Nihai histopatolojik tanısı meme kanseri olarak saptanan 11 hastadan 9'unda (%82) belirgin artmış fokal aktivite tutuluşu (Şekil 3) ve 1 hastada hafif artmış fokal aktivite tutuluşu saptanırken 1 hastanın SMG'sinde patolojik tutulum saptanmadı. Hafif tutulum izlenen 1 vakada duktal karsinoma in situ

(DCIS) ve normal sintigrafik pattern izlenen diğer bir vakada ise görüntülemeyen 2 hafta önce tamamlanmış kemoterapi ile bunu takiben, önceden palpabl olan 3 cm.lik kitlenin nonpalpabl hale geçmesi öyküsü vardı. Malign lezyonlarda patolojik olarak ölçülen en küçük çap 0.5 cm, en büyük çap ise 4.5 cm (ortalama çap=2.1 cm) idi.



Şekil 3.

Sağ memede karsinomlu olguda fokal belirgin tutulum örneği.

Tablo I. Çalışmada irdelenen 29 meme lezyonuna ait SMG bulguları, lezyon boyutları ve nihai tanılar.

Sıra No	P/NP	SMG	SMG'de Aksiller tutulum	Boyut	Operasyon/Biyopsi	Meme patolojisi	Axilla patolojisi
1	P	orta	-	2 cm	Eksizyonel biyopsi	FKH	-
2	NP	Belirgin	-	1.6 cm	Eksizyonel biyopsi	AIH	-
3	NP	Negatif	-	1.2 cm	Eksizyonel biyopsi	FA	-
4	P	Belirgin	-	2.5	Eksizyonel biyopsi	FA	-
5	NP	Hafif	-	2 cm	Genişletilmiş Rezeksiyon	AIH	-
6	P	Belirgin	-	1.2 cm	Eksizyonel biyopsi	Juvenil FA	-
7	P	Heterojen	-	1.5	Eksizyonel biyopsi	FKH	-
8	P	Orta	-	1 cm	Eksizyonel biyopsi	FA	-
9	P	Hafif	-	1.5 cm	Eksizyonel biyopsi	FKH	-
10	P	Orta	-	2 cm	Eksizyonel biyopsi	Mastit	-
11	NP	Negatif	-	0.8 cm	Lumpektomi	IDCa	Pozitif
12	P	Belirgin	-	2 cm	MRM	IDCa	Pozitif
13	P	Belirgin	Pozitif	2 cm	MRM	IDCa	Pozitif
14	P	Hafif	-	1.3 cm	Eksizyonel biyopsi	Duktal hiperplazi	-
15	P	Orta	Negatif	1 cm	Eksizyonel biyopsi	FKH	negatif
16	P	Negatif	-	1.5 cm	Eksizyonel biyopsi	FKH	-
17	P	Hafif	-	1.2 cm	Eksizyonel biyopsi	FA	-
18	P	Belirgin	-	1.8 cm	MRM	IDCa	Pozitif
19	P	Belirgin	-	2 cm	MRM	IDCa ve DCIS	Pozitif
20	P	Belirgin	-	3.5 cm	MRM	IDCa ve DCIS	Pozitif
21	P	Orta	-	1.2 cm	Eksizyonel biyopsi	FA	-
22	P	Negatif	-	1.3 cm	Eksizyonel biyopsi	FA	-
23	P	Belirgin	Pozitif	1.5 cm	Parsiyel mastektomi	IDCa ve DCIS	Pozitif
24	P	Belirgin	Negatif	4.5 cm	Parsiyel mastektomi	IDCa	Pozitif
25	NP	Belirgin	Pozitif	0.5 cm	Geniş rezeksiyon	IDCa	Pozitif
26	P	Belirgin	Negatif	2.5 cm	Lumpektomi	IDCa	Pozitif
27	NP	Hafif	Pozitif	1.5 cm	Genişletilmiş Rezeksiyon	DCIS	Negatif
28	NP	Hafif	-	0.8 cm	Eksizyonel Biyopsi	FA	-
29	NP	Negatif	-	1 cm	Eksizyonel biyopsi	FA	-

P:Palpabl, NP:Nonpalpabl, MRM:Modifiye Radikal Mastektomi, FA:Fibroadenom, FKH:Fibrokistik Hastalık, IDCa:İntraduktal Karsinom, DCIS:Duktal Karsinoma In Situ, AIH:Atipik İntraduktal Hiperplazi

Malign patolojisi olan bu 11 vakada histopatolojik olarak 10 olgunun aksillasında malign lenf nodu tutulumu saptandı. SMG ile bu olguların sadece 4'ünde aksillada fokal patolojik tutulum izlendi.

Histopatolojik tanısı AIH olarak gelen iki olgudan birinde fokal belirgin tutulum saptanırken diğerinde anormal tutulum izlenmedi.

Orta ve belirgin artmış fokal tutulumları malignite kriteri olarak kullandığımızda yukarıdaki bulgulara göre SMG'nin meme kanserlerini teşhis etmede duyarlılığı %75 ve özgüllüğü ise %59 olarak bulundu.

Tartışma

Histopatolojik tanıyı referans olarak kabul ettiğimizde, serimizde duyarlılık ve özellikle özgüllük literatürde bildirilen sonuçların ortalamasından biraz düşük bulunmaktadır. Atipik intraduktal hiperplazi (AIH) olgularını da, aşağıda tartışıldığı üzere malignite grubuna dahil edildiğinde bu oranlar sırasıyla %77 ve %59 olmaktadır. Araştırmaya dahil edilme kriteri olarak sadece histopatolojik tanı varlığının kullanıldığı bu değerlendirme ne genel popülasyonu yansıtmaktadır ve ne de meme şikayeti ile hastaneye müracaat eden kadın olguların bir örnekleme olabilir. Literatürde çok daha yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri yanında bizimkine yakın sonuçlara da rastlamaktayız⁹. Mastit ve FA gibi patolojilerde izlenen anlamlı pozitiflik tekniğinin özgüllüğünü önemli ölçüde düşürmektedir. SMG çalışmalarında yanlış pozitif sonuçların muhtemel sebepleri olarak, özellikle de atipi ile birliktelik gösteren hiperplaziler gibi hiperproliferatif meme hastalıkları¹⁰ ve yüksek mitotik aktiviteli juvenil adenomlar ya da bölgesel enflamasyonlar¹¹ gibi nedenler gösterilmiştir. Yanlış pozitif sonuçlar daha çok lezyonların hiperselülaritesi ile ilişkili olabilir. Öncelikle FA veya FKH gibi hiperproliferatif meme hastalıkları gibi benign lezyon prevalansının yüksek olduğu bu grupta yüksek yanlış pozitif sonuç oranları sürpriz değildir.

Bu grupta 11 malign lezyondan (8'i palpabl, 3'ü nonpalpabl) 9'unu SMG belirgin tutulum olarak doğrulukla tespit etti. Yanlış negatif sonuçları olan 2 hastanın da nonpalpabl lezyonları vardı. SMG ile ilgili ilk araştırmaları takip eden çalışmalarda nonpalpabl veya küçük meme kanserleri için SMG'nin sınırlı bir duyarlılığa sahip olduğu gösterildi ve bu da, genel amaçlı standart gama kameraların sınırlı uzaysal çözünürlükleri ile ilişkilendirildi¹². Ancak erken evre meme kanserlerini tespit etmede MIBI SMG'nin sınırlı duyarlılığının tek nedeninin enstrümantasyondaki sınırlamaların olmadığına dair pek çok rapor vardır. MIBI, yüksek nükleer grade, yüksek proliferasyon endeksi, kapiller damar yoğunluğu ve artmış tümör kan akımı gibi daha agresif

özellikler gösteren meme tümörlerinde daha fazla tutulma eğilimindedir. Buna karşılık, büyük lezyonlara göre, erken evre ve nonpalpabl meme lezyonları daha az agresif özelliklere sahip olabilirler^{13,14}. Söz konusu iki hastadan bir tanesi primer meme kanseri tanısı almış olup neoadjuvan kemoterapi programını tamamlamış olan hastaydı. Bu hastanın histopatolojik incelemesinde 0.8 cm olarak ölçülen invaziv duktal karsinoma tespit edildi. Yapılan çalışmalarda, KT sonrası, malign lezyonlarda, radyofarmasötik tutulum oranlarında düşme olabileceği gösterilmiştir^{15,16}. Yine bu hastalarda çoklu ilaç direnci (multidrug resistance) ve yüksek hücrel Bcl-2 seviyeleri ile ilişkili olarak MIBI tutulumunda düşme veya tamamen kaybolma olabileceği ve bunun da negatif SMG ile sonuçlanabileceği bilinmektedir¹⁷. Yanlış negatif sonuç saptanan diğer hastada ise, en büyük olduğu alanda 1.5 cm olarak ölçülen dağınık yerleşimli DCIS lezyonları tespit edildi. Meme karsinomunun bu erken formları için, büyük boyutlarda olsalar bile, invaziv kanserlere göre daha düşük oranlarda MIBI tutma eğiliminde oldukları gösterilmiştir¹⁸.

Serimizde AIH saptanan 2 olgudan birinde belirgin radyofarmasötik tutulumu (pozitif bulgu) saptanırken, diğerinde hafif fokal aktivite odağı (negatif veya şüpheli bulgu) bulunmuştu. Atipik intraduktal hiperplazi, meme kanseri gelişiminde, gen mutasyonundan sonraki en güçlü risk faktörlerinden birisidir. Meme biyopsilerinde AIH saptanan hastalarda, daha sonrasında meme kanseri gelişimi açısından, 4-5 kat artmış risk olduğu bildirilmiştir^{19,20}. AIH muhtemelen malignitenin erken göstericisidir ve cerrahlar genellikle bu lezyonları da negatif cerrahi sınırlarla eksizye etmeyi tercih ederler²¹. Bu nedenle SMG'de AIH'lerin pozitif bulgu vermesinin doğru pozitiflik olarak ele alınması klinik yaklaşım bakımından daha doğru olacaktır.

Maligniteli 11 olgunun 10'unda histopatolojik olarak aksiller lenf nodu pozitifliği mevcutken SMG ile bunların yalnızca 4'ünde aksiller fokal tutulum saptandığını gördük. Her ne kadar literatürde aksiller lenf nodu tutulumunun tanısında SMG'nin daha yüksek duyarlılıkla saptanabileceği bildirilmiş olsa da²², tutulmuş lenf nodlarının 1 cm.den küçük olabileceği ve yüksek MIBI tutulumu gösteren aksiller bölgedeki kaslar ile yakınlıkları nedeniyle SMG'de değişken sonuçlar bulunması, dolayısıyla bizim %40'lık tespit oranımız da sürpriz olmayacaktır. Ayrıca, bu tür yüksek duyarlılık ve özgüllük bildiren ilk raporlardaki olguların görece olarak ileri evre meme kanserleri oluşu da bu sonuç farklılığını haklı kılabilir.

Bulgularımız, özellikle küçük lezyonlardaki sınırlı duyarlılığı ve FA ve mastit gibi bazı benign lezyonlarda izlenen yanlış pozitifliği göz önüne alındığında, SMG'nin meme lezyonlarını saptama ve karakterize etmede değerinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Bu

Meme Lezyonlarında Tc-99m MIBI Sintimamografi

nedence bir tarama testi olarak önerilemez. Bununla birlikte fizik muayene, MMG, ultrason ve ince iğne aspirasyon biyopsisi gibi diğere yöntemlerin yetersiz kaldığı olgularda yardımcı bir tanı yöntemi olarak başvurulabilecek değerli bir tetkik olarak görünmektedir.

Kaynaklar

1. Habbema JD, van Oortmarssen GJ, van Putten DJ, Lubbe JT, van der Maas PJ. Age specific reduction in breast cancer mortality by screen: an analysis of the results of Health Insurance Plan of greater New York study. *J Natl Cancer Inst* 1986;77:317-20.
2. Bird RE, Wallace TW, Yankaskas BC. Analysis of cancers missed at screening mammography. *Radiology* 1992;184:613-17.
3. Kopans DB. Positive predictive value of mammography. *Am J Roentgenol* 1992;158:521-6.
4. Cutrone JA, Khalkhali I, Yospur LS et al. 99mTc-sestamibi scintimammography for the evaluation of breast masses in patients with radiographically dense breasts. *Breast J* 1999; 5: 383-8.
5. Kopans DB. The positive predictive value of mammography. *Am J Roentgenol* 1992;158:521-6.
6. Schillaci O. Is there a clinical role for scintimammography in breast cancer diagnosis? *J Nucl Med*. 2005;46:1571-3.
7. Taillefer R. Clinical Applications of 99mTc-Sestamibi Scintimammography. *Semin Nucl Med* 2005;35:100-15.
8. Liberman M, Sampalis F, Mulder DS, Sampalis JS. Breast cancer diagnosis by scintimammography: a meta-analysis and review of the literature. *Breast Cancer Research and Treatment* 2003;80:115-26.
9. Leidenius MHK, Leppanen EA, Tykka HT, et al. The role of Tc99m-sestamibi scintimammography in combination with the triple assessment of primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:108-12.
10. Waxman AD: The role of 99mTc methoxyisobutylisonitrile in imaging breast cancer. *Semin Nucl Med* 1997;27:40-54.
11. Palmedo H, Schomburg A, Grunwald F, et al. Technetium-99m-MIBI scintimammography for suspicious breast lesions. *J Nucl Med* 1996;37:626-30.
12. Palmedo H, Biersack HJ, Lastoria S, et al. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: results of a prospective European multicentre trial. *Eur J Nucl Med* 1998;25:375-85.
13. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, et al. Blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer: relationship to response to therapy. *J Nucl Med* 2002;43:500-9.
14. Molino A, Pavarana M, Micciolo R, et al. Comparative study of clinical, pathological and biological characteristics of symptomatic versus asymptomatic breast cancers. *Ann Oncol* 2000;11:581-6.
15. Takamura Y, Miyoshi Y, Taguchi T, Noguchi S. Prediction of chemotherapeutic response by technetium 99m-MIBI scintimammography in breast carcinoma patients. *Cancer* 2001;92:232-9.
16. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, et al. Monitoring the response of patients with primary breast cancer breast carcinoma to neoadjuvant chemotherapy using [technetium 99m]-sestamibi scintimammography. *Cancer* 1999;85:2410-23.
17. Del Vecchio S, Zannetti A, Aloj L et al. Inhibition of early 99mTc-MIBI uptake by Bcl-2 anti-apoptotic protein overexpression in untreated breast carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:879-87.
18. Tofani A, Sciuto R, Semprebene A, et al. 99mTc-MIBI scintimammography in 300 consecutive patients: factors that may affect accuracy. *Nucl Med Commun* 1999;20:1113-21.
19. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146-51.
20. Carter CL, Corle DK, Micozzi MS, et al. A prospective study of the development of breast cancer in 16,692 women with benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1998;128:467-77.
21. Gadzala DE, Cederbom GJ, Bolton JS, et al. Appropriate management of atypical ductal hyperplasia diagnosed by stereotactic core needle breast biopsy. *Ann Surg Oncol* 1997;4:283-6.
22. 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;36:1758-65.