

유방암 진단에서 유방스캔의 역할

부산대학교병원 핵의학과

김 인 주

The Role of Scintimammography in the Diagnosis of Breast Cancer

In Ju Kim, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Pusan National University Hospital, Pusan, Korea

Abstract

Breast cancer accounts for the higher proportion of cancer related deaths among women, and the incidence of this malignant disease is still increasing. The commonly used screening method is mammography. However, mammography has the drawback of low specificity in differentiating malignant and benign breast diseases. To overcome this low specificity of mammography, scintimammography using various radiopharmaceuticals such as Thallium-201, Tc-99m MIBI, Tc-99m tetrofosmin and Tc-99m MDP was introduced and now actively under the investigation. Several studies have shown that high sensitivity and specificity in detection of primary breast cancer and axillary lymph node metastases using these radiopharmaceuticals. Scintimammography may play important roles in the diagnosis of primary breast cancer, evaluation of the patients with high risk, determining axillary lymph node metastasis, evaluation of the response to chemotherapy, determining the extent of disease, and surveillance of local recurrence. In the future, we should investigate the prognostic role of scintimammography after treatment of breast cancer patients and cost-effectiveness of scintimammography in the detection of primary breast cancer. (Korean J Nucl Med 2001;35:213-223)

Key Words : Breast cancer, Mammography, Scintimammography

서 론

서구 사회에서 유방암에 의한 사망률이 증가하고 있으며 유방암의 발생빈도 역시 꾸준히 증가하고 있다.^{1,2)} 미국의 경우 1988년 이후부터 유방암이 암

으로 인한 여성 사망원인의 첫 번째가 되었으며, 우리나라 역시 여성암 중 자궁경부암, 위암에 이어 세 번째로 많은 빈도를 차지하고 있고 1993년에는 전체 여성암의 12.3%가 유방암으로 그 빈도가 증가하였다.^{3,4)} 유방암의 빈도가 증가된 원인으로는 생활방식 및 식생활의 서구화, 유방암 진단방법의 발달, 집단검진 및 정기검진 등으로 인해 빈도가 증가되는 것으로 추정되고 있다. 빈도 증가 측면에서 고려할 때 환자에게 적절한 치료와 좋은 예후의 제공 및 유방암으로 인한 사망률을 줄이기 위해서는 조기진단이 필수적이다.

유방암의 진단을 위해 전통적으로 자가검진 및

Corresponding Author: In Ju Kim, M.D.
 Department of Nuclear Medicine,
 Pusan National University Hospital
 1-10, Ami-Dong, Seo-Gu, Pusan, 602-739, Korea
 Tel: 82-51-240-7389, Fax: 82-51-254-3237,
 E-mail: injkim@pusan.ac.kr

방사선 유방촬영이 이용되고 있다. 방사선 유방촬영은 매우 민감하고 비용이 저렴하여 집단검진 방법으로 많이 이용되고 있으나 양성과 악성의 감별이 힘들며 특이도가 20~51%로 낮다는 치명적인 약점을 지닌다.⁵⁻⁷⁾ 방사선 유방촬영의 낮은 특이도를 해결하기 위해 최근 여러 종류의 방사성의약품을 이용한 비침습적인 방법의 유방스캔이 도입되고 있다. 특히 여러 방사성의약품중 심근관류영상 목적으로 개발된 Tc-99m MIBI를 이용한 연구들이 높은 예민도와 특이도를 보고하고 있다.⁸⁻¹³⁾

여기에서는 현재까지 유방암의 진단을 위해 이용된 방사성의약품에는 어떠한 종류가 있으며 각각 방사성의약품별 특성과 진단적 성능, 유방스캔의 임상적 이용과 앞으로의 발전 방향에 대해서 간략히 살펴보고자 한다.

유방스캔에 이용되는 방사성의약품

핵의학 영역에서 유방암을 진단하기 위해서 이용되는 방사성의약품을 나누어 보면 크게 2가지 종류로 구분된다. 첫 번째가 평면영상 및 SPECT 영상을 위한 방사성의약품이고 두 번째는 양전자단층촬영(PET)에 이용되는 방사성의약품이다. 표 1에서는 각 범주별로 원발성 유방암의 진단에 이용되는 방사성의약품을 분류하였다. 원발성 유방암의 진단을 위해 흔히 이용되는 방사성의약품에는 심근관류 영상 목적으로 개발된 Tc-99m MIBI, Tc-99m tetrofosmin, Thallium-201의 관류영상 제제 및 양전자 단층촬영을 위한 F-18 FDG, 그리고 Tc-99m MDP가 있다.

1. Thallium-201

심근관류의 평가에 이용된 Thallium-201이 1980년대 이후 종양의 진단과 평가에 이용되기 시작하였으며 특히 뇌종양, 골육종, 유방암, 폐암의 영상화에 유용하다고 알려졌다. 일반적으로 Thallium-201이 세포 내로 섭취되는 것을 결정하는 데에는 조직의 혈류량이 중요한 역할을 하며, 세포막의 Na-K ATPase의 활성도 역시 중요한 역할을 한다.

Table 1. Radiopharmaceuticals used in detection of breast cancer

Planar and SPECT imaging	
1. Radiolabeled monoclonal antibodies and peptides	
2. Perfusion imaging agents	Thallium-201 Tc-99m MIBI Tc-99m tetrofosmin
3. Receptor imaging	In-111-DTPA-octreotide I-123-16 α -estradiol
4. Nonspecific uptake	Tc-99m MDP Tc-99m DTPA Tc-99m DMSA Tc-99m Sulfur colloid Gallium-67 citrate
PET imaging	
1. F-18 FDG	
2. L-methyl-C-11-methionine	
3. Receptor imaging	21-F-18-fluoro-16 α -ethyl-19-norprogesterone 16 β -F-18-fluoromoxestrol 16 β -F-18-fluoroestradiol

종양세포 내로의 Thallium-201의 섭취에 영향을 미치는 인자로는 혈류량, 세포 생존능, 종양의 종류, Na-K ATPase, Calcium 이온 통로 및 증가된 세포막 투과성 등의 다양한 인자가 작용한다.¹⁴⁾ Sehweil 등¹⁵⁾은 종양에서 Thallium-201 섭취기전을 연구하여 종양과 심근에서의 섭취 정도가 유사하며 또한 종양과 심근에서의 섭취 기전도 유사하게 나타난다고 하였다. 세포실험에서 Na-K ATPase 억제제인 digoxin을 첨가하고 배양하였을 경우 종양 세포주의 Thallium-201 추출이 저하되었으므로 종양 세포내로의 섭취 기전에 Na-K ATPase에 의한 능동적 운반이 중요하게 작용할 것이라고 여겨진다.

임상적으로 Thallium-201이 종양의 영상화에 이용된 예를 살펴보면 47세 남자에서 심장검사 도중 우연히 폐암을 발견한 Cox 등¹⁶⁾의 보고가 Thallium-201에 의한 최초의 종양 영상이었다. 유방암에서의 Thallium-201 종양 영상의 의의에 대한

연구결과들을 살펴보면, Hisada 등¹⁷⁾은 악성 종양 환자 173명을 대상으로 Thallium-201을 시행한 결과 2명의 원발성 유방암 환자에서 모두 Thallium-201 스캔상 섭취증가 소견을 보였고 전체적인 악성 종양의 진단에 있어 예민도와 특이도가 각각 64%와 61%이라고 보고하였다. 유방에 종물이 만져지는 81명의 환자와 그렇지 않은 환자 30명을 대상으로 한 Waxman 등¹⁸⁾의 연구에서는 유방암 환자 44명중 42명에서 Thallium-201 스캔상 이상 소견을 보였으며 조직생검에서 섬유낭성 질환(fibrocystic disease)으로 판명된 19명의 환자에서는 Thallium-201 스캔에서 아무런 이상소견이 관찰되지 않았다고 보고되었다. 특히, 유방에 종물이 만져질 때 Thallium-201 스캔이 유방의 이상 유무를 판별하는데 매우 도움이 되며, 종괴의 크기가 1.5 cm 이상인 경우 잘 관찰되는 것으로 나타났고, 세포 충실도가 높은 유방선종에서도 Thallium-201의 국소적인 섭취가 증가되어 위양성의 결과를 보일 수 있었으므로 주의해야 한다.

국내에서 시행된 Thallium-201을 이용한 유방암 영상에 관한 연구를 살펴보면 1994년 배 등¹⁹⁾이 모두 31명의 환자를 대상으로 악성종양이 확인된 11명 중에서는 10명에서 양성 소견을 보여 예민도가 90.9%이었고, 양성 유방질환 환자 20명 중에서는 17명에서 이상 소견을 보이지 않아 특이도가 85%, 정확도가 87.1%이었다고 발표하였다. 이 연구에서 3명의 환자에서 위양성 소견을 보였는데 모두가 조직학적 소견이 섬유낭성 질환이었으며 위음성 소견을 보였던 경우는 화학요법을 받았던 환자 1예로서 종괴의 크기가 1 cm 이하였다. 이 연구의 제한점은 원발성 유방암에 대한 Thallium-201 스캔의 진단적 성능만을 조사한 연구로 액와부 림프절 전이에 대한 조사가 결여되었다는 것이다. 한편, 조 등²⁰⁾은 유방종괴의 감별 진단에서 Tc-99m MIBI와 Thallium-201의 성능을 비교한 연구를 시행하였다. 유방 종물이 촉지된 환자 38명에서 Thallium-201을 주사한 후 10분에 조기영상, 3시간에 지연영상을 각각 촬영하였고, 두 영상(double phase scintigraphy)을 이용하여 Thallium-201의 유방암 진단 성능을 조사한 것이 이 연구의 특징이다. 이 연구에서

Thallium-201 조기영상은 유방암 진단시 예민도, 특이도, 양성예측율 및 음성예측율이 각각 100%, 73%, 85%, 100%이었으며 지연영상을 이용할 경우 82%, 73%, 82%, 73%의 진단 성능을 보였다고 하였다. 액와부 림프절 전이의 진단에서도 Thallium-201 조기영상은 38%, 지연영상은 15%의 예민도를 나타내었다. 이와 유사하게 Cimitan 등²¹⁾의 연구에서도 Thallium-201 스캔을 이용한 액와부 림프절 전이를 찾는 예민도는 27%로 낮게 보고되었다.

유방암의 진단에서 Thallium-201을 이용한 여러 연구들의 결과를 요약하자면 비록 원발 병소의 진단에 대해서는 비교적 높은 예민도와 특이도를 보였지만 액와부 림프절 전이를 진단하는 성능은 낮게 보고되고 있다. 이러한 현상의 원인의 하나로 Thallium-201이 지닌 불리한 물리학적 특성을 꼽을 수 있으며, 폭넓은 사용에 한계를 나타내는 이유가 되기도 한다. Thallium-201은 반감기가 73시간으로 상대적으로 길어서 투여할 수 있는 용량이 110~185 MBq로 적으며 계수율이 작아서 평면영상과 특히 SPECT 영상의 획득시 해상력이 떨어지는 단점을 지닌다. 또한 정상적으로 심근, 근육, 간 등에서 섭취되므로 유방암의 정확한 위치를 결정하는데 장애물로 작용하는 단점을 지닌다. 따라서 이러한 문제점을 해결할 수 있는 방사성 의약품에 대한 관심과 필요성이 대두되었고, Tc-99m 제재에 대한 연구와 이용이 점차 증대되어 왔다.

2. Tc-99m MIBI(Cardiolite, Miraluma)

Tc-99m MIBI는 지질친화성인 양이온 화합물로서 심근 혈류에 비례하여 심근 세포에 축적되므로 심근관류영상에 이용되어 왔다. Tc-99m MIBI는 심근 세포막과 미토콘드리아 막을 통과하여 심근 세포에 섭취되는데, 미토콘드리아의 음성 막전하에 의해서 미토콘드리아 내에 포획되며, 심근세포막의 전하가 유지되어야 심근 세포 내에 저류되는 성질을 보인다. 종양 세포 내로의 섭취기전에 대해서는 명확하게 밝혀진 바가 없으며 아직도 연구가 진행 중인 실정이다. 최근의 연구에 의하면 주사된 Tc-99m MIBI의 90% 이상이 세포의 미토콘드리아에 축적된다고 한다.²²⁾ Delmon-Moingreon 등²³⁾은

9가지 종류의 종양 세포주에서 Tc-99m MIBI의 섭취에 대한 연구를 시행하여, 배양 1시간후의 Tc-99m MIBI의 농도는 배양액 농도의 5%~28%로 다양하게 섭취되는 소견을 보였으나 섬유아세포와 사람의 말초 혈액 단핵구와 같은 정상 세포에서의 Tc-99m MIBI의 섭취는 2% 미만을 보였다고 발표하였다. 또, Tc-99m MIBI의 섭취 이전에 관한 다른 최근의 연구에서 Tc-99m MIBI가 다약제 내성유전자의 산물인 p-당단백질의 기질로 이용된다는 사실이 밝혀졌다.²⁴⁾

Tc-99m MIBI를 이용한 종양의 영상화는 Muller 등²⁵⁾이 처음으로 보고하였다. 이후 Hassan 등²⁶⁾이 폐병변을 가진 19명의 환자들을 대상으로 체계적인 연구를 시행한 결과를 보고하였는데, 치료 전 악성 폐질환 환자 10명에서 Tc-99m MIBI의 섭취가 증가된 것을 관찰하였다. 유방암의 진단에서 Tc-99m MIBI의 유용성에 대한 단서는 4명의 유방암 환자를 포함한 34명의 악성 종양 환자에서 Tc-99m MIBI와 Thallium-201의 성적을 비교한 Aktolun 등²⁷⁾의 연구에서 보고되었다.

국내에서도 유방암의 진단에 있어서 Tc-99m MIBI 스캔에 대한 연구는 비교적 활발한 편이다. 김 등²⁸⁾은 단일기관으로서는 많은 조직학적으로 확정된 환자 305명을 대상으로 Tc-99m MIBI 스캔의 유방암 진단 성능을 발표하였는데 전체적인 예민도와 특이도는 각각 85.2%, 93.4%이었으며 양성 예측율과 음성예측율은 각각 92.9%, 85.9%이었다고 하였다. 최근까지의 다른 연구 성적들을 간단히 살펴보면 유방암의 진단에서 Tc-99m MIBI 스캔의 성적에 영향을 미치는 주된 인자로 종괴의 크기가 중요한 것으로 알려졌고, 축지성 유방종양의 진단에서는 72~95%의 예민도와 62~89%의 특이도가 보고되고 있으며, 비축지성에서는 60~91%의 예민도와 75~93%의 특이도가 보고되고 있다.²⁹⁻³²⁾

Khalkhali 등³³⁾은 신체검사 및 방사선 유방촬영에서 이상 소견을 보여 유방 생검을 실시 할 환자 59명을 대상으로 Tc-99m MIBI 정맥주사 후 5분과 60분에 유방의 양측면 영상을 각각 촬영하고 분석한 결과, 유방암 진단의 예민도와 특이도는 각각 95.8%, 86.8%이었고, 양성 및 음성 예측율은 각각

82.1%, 97.1%로 매우 우수한 성적을 보고하였다. 이 연구에서 저자들은 Tc-99m MIBI 유방스캔을 부가적으로 시행함으로써 낮은 방사선 유방촬영의 특이도를 향상시킬 수 있었을 뿐 아니라, 불필요한 침습적인 유방 생검의 수를 줄일 수 있다고 하였다. 북미대륙에서 30개 이상의 기관이 참여했던 유방에서 종물이 만져지는 환자 286명, 만져지지 않는 환자 387명의 총 673명의 환자를 대상으로 한 다기관 연구에서 Tc-99m MIBI 스캔의 유방암 진단에 대한 전체적인 예민도와 특이도는 각각 80%, 81%로 보고되었으며, 이를 다시 축지성 및 비축지성으로 나누어 살펴보면 축지성인 경우는 예민도와 특이도가 95%, 74%, 비축지성인 경우에는 각각 72%, 86%로 나타났다.³⁴⁾

Tc-99m MIBI 유방스캔을 시행해야될 환자로 Khalkhali 등³⁵⁾은 방사선 유방촬영술에서 조밀 유방으로 나온 경우, 증상이 있는 유방 종물이 있을 때, 고위험 환자, 비정상적인 방사선 유방촬영 결과가 나왔을 때, 진행중인 유방암 환자의 병기 설정 시라고 지적했다. 방사선 유방촬영술은 더 이상 활동하지 않는 지방조직의 유방을 가진 여성들에게 좋은 결과를 얻어내는데, 50세 이상의 여성들이라도 에스트로겐 치료를 하는 환자들은 유방조직이 여전히 활동을 하기 때문에 방사선 유방촬영술에서 확실하지 않는 결과를 보이는 경우가 흔하다. 그러므로 활동성 유방을 가진 젊은 여성들에서 방사선 유방촬영술에 의해 유방암을 진단하는 것은 어려운 일이다. 이런 조밀 유방을 가진 여성들의 25%에서 Tc-99m MIBI 유방스캔이 도움을 줄 수 있다.³⁶⁾ 하지만 Tc-99m MIBI 유방스캔도 축진이 되는 악성 종양의 4%-16%에서 위음성의 결과를 보인다.³⁵⁾ 또한 섬유선종 중에서 세포성분이 많을 때 또는 염증성 병소는 위양성을 보일 수도 있다.³⁷⁾

종합적으로 Tc-99m MIBI 유방스캔의 진단적인 정확성은 꽤 높은 편으로, 유방암의 진단에 있어서 민감도는 61%-96%를 보이고 있고, 특이도는 62-100%를 보이고 있다. 축진이 가능할 만큼 큰 병변의 민감도가 작은 병변보다 훨씬 높다. 많은 연구에서 민감도는 종양의 크기와 밀접하게 연관된다고 보고하고 있다. 직경 1cm 보다 작은 종양의 민감도

는 50%보다 작은 것으로 보고되나 직경 1.5cm만 넘어도 민감도는 100%에 가깝도록 증가된다. 따라서 Tc-99m MIBI 유방스캔이 유방암 진단을 위한 선별검사로서 사용되기는 힘들어도, 유전적인 요인이나 경구피임제 사용과 같은 고위험 요소를 가진 환자, 방사선 유방촬영술의 결과가 만족스럽지 못할 때, 조밀 유방이거나, 덩어리성의 유방, 다발성 병소에서 조직검사 위치를 찾아야 될 경우 등에서는 Tc-99m MIBI 유방스캔으로 부가적인 도움을 받을 수 있다는 것은 명백하다. 다만 세포 성분이 많은 섬유선종이나 염증 반응 등에서는 위양성 소견을 보일 수 있다는 점을 염두에 두어야 한다.

3. Tc-99m Tetrofosmin(MyoView)

Tc-99m MIBI와 마찬가지로 양이온의 Tc-99m tetrofosmin 역시 심장관류 영상 목적으로 개발된 방사성의약품이다. Tc-99m MIBI나 Thallium-201이 유방암이나 다른 종양의 영상화에 이용된 것을 보면 Tc-99m tetrofosmin을 이용한 종양 영상에 대한 연구는 어쩌면 당연한 결과이다.

Tc-99m tetrofosmin은 여러 종양에서 섭취가 증가되는 것으로 알려져 있으며 유방암의 영상화에 대한 이용은 심장 관류 영상화 도중 유방암 병소에서 섭취된 것이 1995년에 처음으로 보고된 이래 계속 연구되어왔다.³⁸⁻⁴²⁾ Tetrofosmin은 phosphine계로서 혈액플라즈마에서 제거되는 속도가 MIBI에 비해 상대적으로 빠르기 때문에 종양대 배후의 비가 더 나아서 종양의 진단에 더 유리할 것으로 예상된다. 또한 tetrofosmin은 MIBI와는 달리 표지 과정에서 끊이는 과정이 필요 없이 실온 상에서 Tc-99m pertechnetate와 표지가 가능하므로 사용이 간편할 뿐 아니라 준비하는 동안에 방사능에 노출되는 위험도 그 만큼 줄일 수 있다.

Tc-99m tetrofosmin 역시 종양 세포에서 섭취되는 기전이 명확하게 밝혀진 바는 없다. 다만 Tc-99m MIBI와 유사한 기전에 의해 종양 세포에서 섭취되는 것으로 이해되고 있다. Tc-99m MIBI가 미토콘드리아의 음성 막전하에 의해 에너지 의존적으로 섭취되는 것으로 알려진 것에 비하여 Tc-99m tetrofosmin의 섭취에는 미토콘드리아의 음

성 막전하만이 아니라 Na^+-K^+ 펌프의 작용도 중요하다고 알려졌다.⁴³⁾

유방암에서 Tc-99m tetrofosmin을 이용한 여러 연구들을 살펴보면, Fenlon 등⁴⁴⁾은 원발성 유방암의 진단에서 Tc-99m tetrofosmin을 이용하여 95.2%의 예민도와 91.3%의 특이도, 및 각각 90.9%와 95.4%의 양성예측율과 음성예측율을 보고하였다. Batista 등⁴⁵⁾의 연구에서는 조직학적으로 증명된 17예의 악성 유방 종양에서 모두 양성의 소견을 보였으나 양성 유방 질환에서는 Tc-99m tetrofosmin의 섭취 소견이 없었고, 특히 유방에서 종물이 만져질 경우 이의 양성 및 악성의 감별에 Tc-99m tetrofosmin을 이용한 유방스캔이 매우 유용하다고 결론 지었다. 그외 Schillaci 등⁴⁶⁾도 54명을 대상으로 한 연구에서 유사한 성적을 보고한 바 있다.

국내의 연구를 살펴보면, 김 등⁴⁷⁾은 48명의 동일한 환자에서 Tc-99m MIBI와 Tc-99m tetrofosmin 스캔을 동시에 시행하여 각각의 유방암 진단 성능을 비교하였다. 이 연구에서 저자들은 두 가지 방사성의약품의 유방암 진단 성능에는 특별한 차이를 관찰할 수가 없었다고 하였다. 또 1 cm 이하의 작은 종양에서는 Tc-99m MIBI 및 Tc-99m tetrofosmin 두 가지 모두 진단적 성능이 매우 저하된다고 하였는데 이러한 현상은 이미 김 등²⁸⁾의 다른 연구에서 확인된 바 있다. 박 등⁴⁸⁾은 114명의 환자를 대상으로 방사성의약품 주사후 5분, 1시간 또는 3시간에 Tc-99m MIBI나 Tc-99m tetrofosmin 스캔을 시행한 결과를 분석한 결과 두 방사성의약품 모두에서 종양의 크기가 작은 경우에는 진단 성능이 저하되었고, 지연영상으로 유방암 진단 성능을 향상시키지는 못하였다고 유사한 결과를 보고하였다.

종합적으로 두 방사성의약품 간의 유방암의 진단에 대한 진단적 성능의 의미있는 차이는 없으며, 사용에 있어서의 편리함 등의 측면에서 생각할 때에는 Tc-99m MIBI 보다 Tc-99m tetrofosmin 이 유리한 면이 있다고 할 수 있다.

4. Tc-99m MDP(Methylene diphosphonate)

Tc-99m MDP는 여러 근골격계질환에서 널리 사용되며 현재 가장 흔하게 이용되는 방사성의약품의 하나이다. Tc-99m MDP 역시 여러 가지 악성 연부 조직종양에서 섭취된다고 알려져 있다. Tc-99m MDP가 가지는 종양 영상제재로서의 장점으로는 흔히 이용되며, 값이 싸고, 쉽게 구할 수 있다는 점이다.

Berg 등⁴⁹⁾이 Tc-99m MDP를 유방암의 진단에서 이용한 결과를 처음으로 보고하였다. Piccolo 등⁵⁰⁾은 유방암 고위험군 200명을 대상으로 Tc-99m MDP를 주사한 후 10분에 골스캔 영상을 촬영하기 전에 양측 유방 영상을 얻어 분석한 결과, Tc-99m MDP를 이용한 유방 스캔의 예민도와 특이도는 92%, 95%이었으며 정확도는 92%, 음성예측율 및 양성예측율이 각각 98% 및 81%라고 발표하였다. 그러나 지연영상에서는 유방병소에서의 Tc-99m MDP 섭취가 많이 배출되는 현상을 보여 진단에 도움이 되지 않는다고 하였고, 이런 현상은 혈류증가가 원인일 것으로 추론하였다. 따라서, 비록 Tc-99m MDP가 값싸고 이용하기 쉬운 방사성의약품이지만 유방스캔에 이용되기 위해서는 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

5. Indium-111 pentetretotide (Somatostatin receptor scintigraphy)

소마토스타틴 수용체 영상을 위해 I-123-Tyr³ Octrotide가 소개되었으나 표지과정이 어렵고 간으로 배설되므로 복부 병소를 찾는 데 방해가 된다. 그 후 In-111 pentetretotide가 소개되었는데 이는 주로 신장으로 배설되므로 간, 담낭, 장의 방사능이 적어 이용도가 증대되었다. In-111 pentetretotide를 이용한 종양영상은 주로 신경내분비종양이 주를 이루고 있다.

Van Eijck 등⁵¹⁾에 의하면 원발성 유방암 환자의 약 70%에서 In-111 pentetretotide를 이용하여 영상화가 가능하다고 하였다. Vural 등⁵²⁾도 유방암이 의심되는 환자 21명에서 유방암으로 확진된 17명 중 15명에서 In-111 pentetretotide으로 정확하게 진단

이 가능했지만 Thallium-201은 22개의 종양 병소 중 단지 16개의 병변에서만 섭취가 증가되어 유방암이 의심되는 환자에서 In-111 pentetretotide가 Thallium-201 보다 진단 성능이 더욱 우수하다고 하였다. 아직까지 유방암의 진단에서 In-111 pentetretotide의 역할은 명확하지는 않지만 유방암 치료를 위한 소마토스타틴 유사체의 이용 가능성 등을 규명하기 위해서 앞으로 연구와 발전이 기대되는 분야이다.

유방스캔의 임상적 이용

1. 유방암의 범위 결정

유방스캔을 이용하여 일반적으로 시행되는 방사선 유방 촬영술에서 찾을 수 없는 다른 위치의 종양을 찾을 수가 있다. 이러한 점은 적절한 치료를 제공하기 위해 치료계획의 수립에 있어 다발성의 암을 찾아내는데 매우 유용하며 특히 유방 보존술을 시행받는 환자에서는 매우 중요한 일이다.

2. 재발성 유방암의 진단

유방암의 국소 재발율은 낮으며 5%이하라고 알려져 있다. 그러나 최근 유방 보존술이 널리 시행됨에 따라 국소 재발율 증가의 여지가 남아 있는 실정이다.⁵³⁾ 기존의 방사선 유방 촬영술을 이용한 국소 재발의 진단은 매우 어렵다. 이전의 수술 및 방사선 치료가 유방의 밀도에 미치는 영향 때문이다. 최근의 한 연구에 의하면 Tc-99m MIBI를 이용한 국소 재발의 진단 성능이 원발성 유방암의 진단 성능과 비슷하다고 알려졌다.⁵⁴⁾ 그러나 원발성 유방암에서의 섭취정도에 비교하면 좀더 약한 정도로 섭취되는 경향을 보였다고 한다.

3. 화학 요법 및 보조적 화학 요법후의 반응에 대한 평가

유방암 환자에서 항암 요법 반응의 평가에서 가장 믿을만한 검사는 F-18 FDG PET 이다. 그러나 국내 현실에서 모든 의료기관에서 양전자단층촬영기를 구비하는 것은 무리가 있으며 경제적인 측면에서도 바람직하지 못하다. 양전자단층촬영기를 구

비하지 못하는 병원에서 유방암 환자에서 화학 요법의 반응을 평가하는 방법으로 흔히 이용될 수 있는 것이 Tc-99m MIBI라고 생각된다.

Maini 등⁵⁵⁾은 Tc-99m MIBI 유방스캔을 이용하여 유방암의 수술전 항암치료의 평가에 사용하였는데, 수술전 보조항암치료의 중앙반응에 대한 정확한 예견을 위한 민감도는 Tc-99m MIBI 유방스캔으로는 65%이었고, 임상적으로는 35%, 방사선 유방촬영술로는 69%이었고, 특이도는 Tc-99m MIBI 유방스캔은 100%, 임상평가는 67%, 방사선 유방촬영술로는 33%이었다고 하였다. 저자들은 Tc-99m MIBI 유방스캔이 수술전 보조 항암치료의 반응을 지켜보는데 아주 효과적이고, 특히 양성반응을 보일 때 더욱 유용하다고 하였다.

Tc-99m MIBI는 원발성 유방암에서 다약제 내성의 기전으로 대변되는 p-당단백의 과발현과 연관이 있어, 항암치료에 대한 내성 여부를 지켜보는데도 Tc-99m MIBI 유방스캔이 유용하게 사용될 수 있다.⁵⁶⁾ Varrella 등⁵⁷⁾은 국소적으로 진행된 유방암 환자에서 치료 효과의 판정에서 Tc-99m MIBI의 유용성에 대한 연구를 시행하였다. 3~6 주기의 화학 요법을 시행받은 국소적으로 진행된 유방암 환자에서 화학 요법을 시행 받기 전과 후에 Tc-99m MIBI 유방스캔을 시행한 결과, 29명의 환자중 18명에서 화학 요법 후에 Tc-99m MIBI의 섭취 감소가 관찰되었으며, 9명의 환자에서는 변화가 없었고, 2명의 환자에서는 오히려 Tc-99m MIBI 섭취가 증가되었는데 이러한 섭취의 변동은 화학요법에 대한 반응과 관계를 보였으므로 국소적으로 진행된 유방암 환자의 관리에 있어서 방사선 유방촬영술과 Tc-99m MIBI 유방스캔이 서로 상호 보완적인 역할을 할 것으로 주장하였다.

4. 액와부 림프절 전이의 평가

유방암의 병기 설정과 환자의 치료 계획을 수립 하는데 있어 액와부 림프절의 전이 여부는 매우 중요한 예후 인자로 작용한다. Waxman 등¹⁸⁾은 Thallium-201을 이용하여 47명을 대상으로 한 연구에서 수술에서 액와부 림프절 전이가 확진된 21명의 환자중 20명에서 Thallium-201의 섭취가 증가되

었다고 보고하였다. Kao 등⁵⁸⁾도 Thallium-201을 이용하여 원발성 유방암 환자에서 연구를 시행하였다. 이 연구에서는 전체 32명의 환자를 대상으로 하였으며 액와부 림프절 전이가 있는 것으로 확진된 12명의 환자중 단지 8명에서만 섭취증가 소견이 관찰되어 다소 낮은 진단 성능을 보였다.

Tc-99m MIBI를 이용한 액와부 림프절의 전이 진단 성능에 관한 연구를 살펴보면 Taillefer 등⁵⁹⁾은 100명의 환자를 대상으로 한 연구에서 Tc-99m MIBI의 액와부 림프절 전이 진단 예민도와 특이도가 각각 79.2%, 84.6%이었다고 하였다. Danielsson 등⁶⁰⁾도 58명의 환자를 대상으로 Tc-99m MIBI 평면영상을 이용하여 67%의 예민도와 80%의 특이도를 보고하였다. Tc-99m tetrofosmin을 이용한 연구에서도 57%, 72%, 91.6%의 예민도와 100%의 특이도를 보고한 연구들이 있다.⁶¹⁻⁶³⁾ 하지만 이전 보고들에서와는 다르게 김 등^{28,47)}의 연구에서는 액와부림프절 전이의 진단에 있어서 Tc-99m MIBI와 Tc-99m tetrofosmin의 성능은 아주 낮게 나타나고 있어 의문의 여지가 많은 부분으로 생각된다.

보고자마다 상이한 예민도와 특이도를 보이고 있으므로 아직 유방스캔을 이용한 액와부 림프절의 전이 진단에 대해서는 명확한 지침이 확립되지 않았다고 할 수 있고, 장차 많은 환자를 대상으로 한 연구 및 다기관 연구를 통하여 Thallium-201, Tc-99m MIBI, 및 Tc-99m tetrofosmin 유방스캔이 액와부 림프절의 전이 진단에 보조적인 역할을 할 수 있을지를 규명해야 할 것으로 생각된다.

5. 유방스캔 시행의 지침

Khalkhali 등⁶⁴⁾이 최근에 유방스캔에 대한 지침을 발표하였는데, 유방암의 진단에 있어서 유방촬영술에 의해 진단이 안되거나 판독이 어려울 때, 술전 보조항암치료의 효과판정을 위해서 시행하는 것을 일반적인 원칙으로 하고 있다. 검사를 위해 특별한 준비를 필요로 하지는 않지만, FNAB 이후 최소한 2주 후, 국소 절제 후 4-6주 후에 시행해야 한다. 가장 추천되는 방사성의약품은 Tc-99m MIBI이고, 방사성의약품은 병변의 반대쪽 팔에 주사해야 한다. 환자는 엎드린 자세로, Tc-99m MIBI 주사후

5-10분 후에 영상촬영을 시작하여, 유방의 좌우 측면영상과 전흉부 영상을 함께 얻는다. 영상의 범위는 유방과 액와, 상흉부를 포함하도록 한다. 판독의 기준은 국소 섭취증가가 관찰되면 악성으로 평가되며, 동질적인 섭취나 미만성으로 확산된 섭취소견은 양성으로 평가된다.

Buscombe 등⁶⁵⁾도 유방스캔의 적응증에 대해서 언급하였다. 저자들은 크게 두가지 측면에서 적응증을 기술하였다. 첫 번째가 진단적 목적의 적응증이며 두 번째가 유방암의 범위 평가에 있어서 적응증이다. 각각의 적응증을 간단히 살펴보면 진단적 목적의 적응증에는 1) 50세 이하의 환자에서 비진단적 방사선 유방촬영술 결과를 보이나 종물이 만져지는 환자 2) 비진단적 방사선 유방촬영술결과를 보이는 조밀 유방 3) 폐경후 호르몬 대체 치료를 받고 있는 환자 4) 이전에 유방 수술을 받아서 해부학적 구조가 변화된 경우 5) 유방암 종양 추적자가 증가되어 있으나 종물이 만져지지 않는 환자 6) 원발성 유방암의 증거는 없으나 액와부 림프절에 병변이 있는 경우(T_xN₁M) 등이다. 두 번째로 유방암의 범위 평가에 있어서 적응증을 살펴보면 1) 다발성 혹은 양측성 유방암이 의심되는 경우 2) 가능성 있는 액와부 림프절의 침범(동측 내지는 반대측 액와부) 3) 유방암의 범위에 있어 다른 영상 방법들과 서로 다른 변이를 보이는 경우 4) 조직 생검의 위치를 결정시 5) 조직 생검 후 남아있는 잔여 병변을 찾을 경우 6) 유방 혹은 국소 조직에서 재발한 유방암을 찾아야 하는 경우 등으로 요약되고 있다.

6. 유방스캔의 미래의 전망

앞에서 이미 언급했듯이 유방스캔의 가장 큰 문제점은 현재 이용되는 감마 카메라의 해상력으로는 1 cm 미만의 유방암을 찾아내는데 한계가 있다는 점이다. 앞으로 이러한 문제점을 개선하기 위한 방법으로 유방스캔을 위한 전용 소형 감마 카메라의 개발이나 다른 종류의 조준기 혹은 영상 획득 방법에 대한 연구가 이루어져야 하며 현재 활발히 연구가 진행되고 있다.

유방암의 진단에 대한 연구 방향에서 벗어나 더욱 발전시켜야 할 분야로는 치료 방침의 결정, 치료

효과 및 예후의 판정과 예측에서의 유방스캔의 역할 등이 될 것이다. 장차 보다 많은 환자를 대상으로 한 장기간의 연구를 통해 이러한 분야의 과제가 수행되어야 할 것으로 생각한다. 물론 환자를 치료하고 관리하는 측면에서 도움을 받기 위해 시행되는 모든 검사는 검사의 정확성, 편의성도 중요하지만, 해당 검사의 비용 효과를 따지는 것도 매우 중요한 일이다. 따라서 유방스캔에 대한 발전 방향을 모색하고자 한다면 유방스캔을 시행함으로써 얻어지는 비용 효과 측면의 우수성을 입증할 수 있는 연구도 당면한 과제의 하나라고 생각된다.

REFERENCES

1. Kesley JL, Gammon MD. The epidemiology of breast cancer. *Cancer* 1991;41:146-65.
2. Sondik EJ. Breast cancer trends. Incidence, mortality and survival. *Cancer* 1994 ;74:995-9.
3. Miller BA, Feuer FJ, Hankey BF. The increasing incidence of breast cancer since 1982: relevance of early detection. *Cancer Causes Control* 1991;2:67-74.
4. 보건복지부. 한국인 암등록 조사자료 분석 보고서. 보건복지부 1994.
5. Feig SA, Shaber GA, Patchefsky A. Analysis of clinically occult and mammographically occult tumors. *AJR* 1977;128:403-8.
6. Kopans DB. Positive predictive value of mammography. *AJR* 1992;158:521-6.
7. Bird RE, Wallace TW, Yankaskas BC. Analysis of cancers missed at screening mammography. *Radiology* 1992;184:613-7.
8. Cwikla JB, Buscombe JR, Parbhoo SP, Kelleher SM, Thakrar DS, Hinton J, et al. Use of Tc-99m MIBI in the assessment of patients with suspected recurrent breast cancer. *Nucl Med Commun* 1998;19:649-55.
9. Prats E, Carril J, Herranz R, Merono E, Banzo J, Gtemegmmt YE. A spanish multicenter scintigraphic study of the breast using Tc-99m MIBI. report of results. *Rev Esp Med Nucl* 1998;17: 338-50.
10. Ambrus E, Ormandi K, Sera T, Toszeki A, Csernay L, Pavics L. The role of Tc-99m MIBI mammoscintigraphy in the diagnosis of breast

- cancer. *Orv Hetil* 1998;139:183-7.
11. Arslan N, Ozturk E, Ilgan S, Urhan M, Karacalioglu O, Pekcan M, et al. Tc-99m MIBI scintimammography in the evaluation of breast lesions and axillary involvement: a comparison with mammography and histopathological diagnosis. *Nucl Med Commun* 1999;20:317-25.
 12. Scopinaro F, Mezi S, Ierardi M, De Vincentis G, Tiberio NS, David V, et al. Tc-99m MIBI prone scintimammography in patients with suspicious breast cancer: relationship with mammography and tumor size. *Int J Oncol* 1998;12:661-4.
 13. Prats E, Abos MD, Villavieja L, Garcia-Lopez F, Asenjo MJ, Razola P, et al. Mammography and Tc-99m MIBI scintimammography in suspected breast cancer. *J Nucl Med* 1999;40:296-301.
 14. Waxman AD. Thallium-201 in nuclear oncology. In: Freeman LM, ed. *Nuclear Medicine Annual, New York: Raven Press*; 1991:193-209.
 15. Schweil A, McKillop J, Mileroy R, Wilson R, Abdel-Dayem H, Omar YT. Mechanism of Tl-201 uptake in tumors. *Eur J Nucl Med* 1989;15:376-9.
 16. Cox PH, Belfer AJ, van der Pompe WB. Thallium-201 chloride uptake in tumors, a possible complication in heart scintigraphy. *Br J Radiol* 1976;49:767-8.
 17. Hisada K, Tonami H, Miyamae T, Hiraki Y, Yamazaki T, Maeda T, et al. Clinical evaluation of tumor imaging with thallium-201 chloride. *Radiology* 1978;129:497-500.
 18. Waxman AD, Ramanna L, Memsic LD, Foster CE, Silberman AW, Gleischman SH, et al. Thallium scintigraphy in the evaluation of mass abnormalities of the breast. *J Nucl Med* 1993;34:18-23.
 19. Bae SK, Yum HY, Lee CH, Choi KH. Usefulness of thallium scan for differential diagnosis of breast mass. *Korean J Nucl Med* 1994;28:214-9.
 20. Cho IH, Won KJ, Lee HW, Lee SJ. Comparison of Thallium-201 scan and Tc-99m sestamibi scan in the differential diagnosis of breast mass. *Korean J Nucl Med* 1999;33:76-83.
 21. Cimitan M, Volpe R, Candiani E, Gusso G, Ruffo R, Borsatti E, et al. The use of thallium-201 in the preoperative detection of breast cancer: an adjunct to mammography and ultrasonography. *Eur J Nucl Med* 1995;22:1110-7.
 22. Carvalho P, Chiu M, Kronauge JF, Kawamura M, Jones A, Holman B, et al. Cellular distribution and analysis of Tc-99m MIBI in isolated perfused rat hearts. *J Nucl Med* 1992;33:1516-21.
 23. Delmon-Moingeon L, Piwnica-Worms D, Vander-Abbeele A, Holman B, Davison A, Jones A, et al. Uptake of the cation hexakis (2-methylisobutylisocyanide) technetium-99m by human carcinoma cell lines in vitro. *Cancer Res* 1990;20:2198-202.
 24. Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, Kronauge JF, Kramer RA, Croup JM. Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Res* 1993;53:977-84.
 25. Muller ST, Guth-Tougelids B, Creutzig GH. Imaging of malignant tumors with Tc-99m MIBI SPECT. *Eur J Nucl Med* 1987;28:562.
 26. Hassan IM, Schweil A, Constantinides C, Mahmond A, Nair M, Omar YT, et al. Uptake and kinetics of Tc-99m hexakis 2-methoxy isobutyl isocyanide in benign and malignant lesions in lungs. *Clin Nucl Med* 1989;14:333-40.
 27. Aktolun C, Bayhan H, Kir M. Clinical experience with Tc-99m MIBI imaging in patients with malignant tumors: preliminary results and comparison with Tl-201. *Clin Nucl Med* 1992;17:171-6.
 28. Kim SJ, Kim IJ, Kim YK, Bae YT. Diagnostic role of Tc-99m MIBI scintimammography in suspected breast cancer patients: results of unicenter trial. *Kor J Nucl Med* 2000;34:234-40.
 29. Palmedo H, Grünwald F, Bender H, Schomburg A, Mallmann P, Krebs D. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisocyanide: comparison with mammography and magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med* 1996;23:940-6.
 30. Taillerfer R, Robidoux A, Lamert R, Turpin S, Laperrigre. Technetium-99m- sestamibi prone scintimammography to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement. *J Nucl Med* 1995;36:1758-65.
 31. Tiling R, Tatsch K, Sommer H, Meyer G, Pechmann M, Gebauer K, et al. Technetium-99m- sestamibi scintimammography for detection of breast carcinoma: comparison between planar

- and SPECT imaging. *J Nucl Med* 1998;39:849-56.
32. Palmedo H, Biersack J, Lastoria S, Maublant J, Prats E, Stegner E, et al. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: results of a prospective european multicenter trial. *Eur J Nucl Med* 1998;25:375-85.
 33. Khalkhali I, Mena I, Jouanne E, Diggles L, Venegas R, Block J, et al. Prone scintimammography in patients with suspicion of carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1994;178:491-7.
 34. Waxman AD. The role of Tc-99m methoxyisobutylisonitrile in imaging breast cancer. *Semin Nucl Med* 1997;27:40-54.
 35. Khalkhali I, Tolmos J. Role of Tc-99m sestamibi scintimammography for the evaluation of breast lesions, In: Taillefer R, Khalkhali I, Waxmann AD, et al, eds. *Radionuclide imaging of the breast*. New York: Marcel Dekker, 1998:371-96.
 36. Khalkhali I, Villaneuva-Meyre J, Edell SL. Impact of breast density on the diagnostic accuracy of Tc-99m sestamibi breast imaging in the detection of breast cancer. *J Nucl Med* 1996;37:74P(abstract)
 37. Palmedo H, Bender H, Grünwald F, Mallmann P, Zamora P, Krebs D, et al. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography in the detection of breast tumors. *Eur J Nucl Med* 1997;24:1138-45.
 38. Takekawa H, Shinano H, Tsukamoto H, Koseki Y, Ikeno T, Miller F, et al. Technetium-99m-tetrofosmin imaging of lung cancer: Relationship with histopathology *Ann Nucl Med* 1999;13:71-5.
 39. Unal S, Menda Y, Adalet Y, Boztepe H, Ozbey N, Alagol F, et al. Thallium-201, technetium-99m tetrofosmin and iodine-131 in detecting differentiated thyroid carcinoma metastases. *J Nucl Med* 1998;39:1987-902.
 40. Watanabe N, Hirano T, Fukushima Y, Yukihiro M, Aoyagi K, Tomiyoshi K, et al. Esophageal cancer detection with Tc-99m tetrofosmin SPECT. *Clin Nucl Med* 1997;22:431-3.
 41. Soricelli A, Cuocolo A, Varrone A, Discepolo A, Tedeschi E, Mainenti PP, et al. Tc-99m tetrofosmin uptake in brain tumor by SPECT: Comparison with Tl-201 imaging. *J Nucl Med* 1998;39:802-6.
 42. Rambaldi PF, Mansi L, Procaccini E, Del-Vecchio E. Breast cancer detection with Tc-99m tetrofosmin. *Clin Nucl Med* 1995;20:703-5.
 43. Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML. Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium(I) in cultured chick myocardial cells. *Circulation* 1990;82:1826-38.
 44. Fenlon HM, Phelan N, Tierney S, Gorey T, Ennis T. Tc-99m tetrofosmin scintigraphy as an adjunct to plain film mammography in palpable breast lesions. *Clin Radol* 1998;53:17-24.
 45. Batista JF, Solano ME, Oliva JP, Rodriguez JL, Gomez J, Stüsser RJ, et al. Usefulness of ^{99m}Tc-tetrofosmin scintimammography in palpable breast tumors. *Nucl Med Commun* 1997;18:338-40.
 46. Schillaci O, Scopinaro F, Danieli R, Picardi V, Tavolaro R, Cannas P, et al. Scintimammography with ^{99m}Tc-tetrofosmin in suspected breast cancer. *Antican Res* 1997;17:1623-6.
 47. Kim SJ, Kim IJ, Kim YK, Bae YT. Technetium-99m tetrofosmin scintimammography in suspected breast cancer patients: A comparison with technetium-99m MIBI. *Med Princ Pract* 2000;9:982-9.
 48. Park JM, Choi JY, Lee KH, Choi Y, Choe YS, Kim SE, et al. Comparison of Tc-99m tetrofosmin and Tc-99m MIBI scintimammography in differential diagnosis of breast mass. *K J Nucl Med* 2000;34:393-402.
 49. Berg GR, Kalisher L, Osmond JD, Pendergrass HP, Postsaid MS. Technetium-99m MDP in primary breast cancer. *Radiology* 1973;109:393-4.
 50. Piccolo S, Lastoria S, Mainolfi C, Muto P, Bazzicalupo L, Salvatore M. Technetium-99m methylene diphosphonate scintimammography to image primary breast cancer. *J Nucl Med* 1995;36:718-24.
 51. Van Eijk C, Krenning E, Bootsma A, Oet H, van Pel R. Somatostatin receptor scintigraphy in primary breast cancer. *Lancet* 1994;343:640-3.
 52. Vural G, Atasever T, Ozdemir A, Oznur I, Gokcora N, Isik S, et al. Evaluation of indium-111 octreotide in patients with suspicious breast lesions: comparison with thallium-201. *J Nucl Med* 1995;36:83P (abstract)
 53. Saphner T, Tormey DC, Gray RG. Annual ha-

- zard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *Clin Oncol* 1996;14: 2738-46.
54. Cwikla JB, Buscombe JR, Parbhoo SP, Kelleher SM, Thakrar DS, Hinton J, et al. Use of Tc-99m MIBI in the assessment of patients with recurrent breast cancer. *Nucl Med Commun* 1998;19: 649-55.
 55. Maini CL, Tofani A, Sciuto R, Semprebene A, Cavaliere R, Mottolese M, et al. Technetium-99m MIBI scintigraphy in the assessment of neoadjuvant chemotherapy in breast carcinoma. *J Nucl Med* 1997;38:1546-51.
 56. Moretti JL, Azaloux H, Boisseron D, Kouyoumdjian JC, Vilcoq J. Primary breast cancer imaging with technetium-99m sestamibi and its relation with P-glycoprotein overexpression. *Eur J Nucl Med* 1996;23:980-6.
 57. Varrella P, Lastoria S, Vergara E, Acampa W, Maurea S, Salvatore M. Technetium-99m MIBI scintigraphy for monitoring tumor response in patients with advanced breast cancer. *J Nucl Med* 1995;36(suppl 5):193P.(abstract)
 58. Kao C, Wang S, Liu T. The use of Tc-99m methoxyisobutylisonitrile breast scintigraphy to evaluate palpable breast masses. *Eur J Nucl Med* 1994;21:432-6.
 59. Taillefer R, Robidoux A, Turpin S, Lambert R, Cantin J, Leveille J. Metastatic axillary lymph node: Tc-99m MIBI imaging in primary breast cancer. *J Nucl Med* 1998;39:459-64.
 60. Danielsson R, Bone B, Perbeck L, Aspelin P. Evaluation of planar scintimammography with ^{99m}Tc-MIBI in the detection of axillary lymph node metastases of breast carcinoma. *Acta Radiol* 1999;40:491-5.
 61. Adalet I, Demirkol MO, Muslumanoglu M, Boafaioglu Y, Cantez S. ^{99m}Tc-tetrofosmin scintigraphy in the evaluation of palpable breast masses. *Nucl Med Commun* 1997;18:118-21.
 62. Mansi L, Rambaldi PF, Procaccini E, Gregorio FD, Laprovitera A, Pecori B, et al. Scintimammography with technetium-99m tetrofosmin in the diagnosis of breast cancer and lymph node metastases. *Eur J Nucl Med* 1996;23:932-9.
 63. Ortapamuk R, Ozmen MM, Ibis S, Naldöken S, Aksoy F. Role of technetium tetrofosmin scintimammography in the diagnosis of malignant breast masses and axillary lymph node involvement: A comparative study with mammography and histopathology. *Eur J Surg* 1999; 165:1147-53.
 64. Khalkhali I, Diggles LE, Taillefer R, Vandestreek PR, Peller PJ, Abdel-Nabi HH. Procedure guideline for breast scintigraphy. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1999;40:1233-5.
 65. Buscombe JR, Cwikla JB, Thakrar DS. Scintimammography: a review. *Nucl Med Rev* 1992;2: 36-41.