

Techniki diagnostyczne w raku piersi. Część I: Metody obrazowe i ich modyfikacje

Diagnostic techniques in breast cancer detection.
Part I: Imaging methods and their modifications

Ślubowski Tadeusz¹, Ślubowska Małgorzata¹, Wojciechowski Artur²

¹ Amberheart Breast Cancer Foundation, Kanada,

² I Zakład Radiologii Lekarskiej, Akademia Medyczne, Warszawa,

Streszczenie

Publikacja ta zawiera przegląd technik obrazowych i związanych z nimi technologii stosowanych w diagnostyce raka piersi. Omawia zarówno te, które znane są od kilkadziesiąt lat, jak i te, które uznawane są za przełomowe dzięki rozwojowi nowych technologii. Koegzystencja i integracja metod diagnostycznych, od standardowej mammografii piersi począwszy a na mammografii laserowej skończywszy, stała się niezbędna dla sprostania wymogom wczesnego wykrywania nowotworów piersi, warunkujących pozytywne wyniki leczenia oraz dłuższe okresy przeżywalności pacjentów.

Słowa kluczowe: **rak piersi / mammografia / ultrasonografia / MRI / PET / CAD**

Abstract

This publication contains an overview of the imaging techniques and the related technologies utilized in breast cancer diagnosis. It describes both those known for tens of years as well as the ones developed recently thanks to the new technological developments. An integration and coexistence of the diagnostic methods from classical mammography to the computerized laser mammography has become essential in order to cope with the requirements of early detection of breast tumours, which is a precondition of successful treatment and longer survival periods upon which patients rely.

Key words: **breast cancer / mammography – methods / Magnetic-Resonance-Imaging – methods / Mass-Screening – methods / ultrasonography – mammary – methods / Positron-Emission-Tomography / diagnostic imaging – methods /**

Adres do korespondencji:

Artur Wojciechowski
I Zakład Radiologii Klinicznej Akademii Medycznej
ul. Chałubińskiego 5, 02-004 Warszawa
e-mail: artur@amwaw.edu.pl

Otrzymano: 5.12.2005

Zaakceptowano do druku: 12.01.2007

Wstęp

Burzliwy rozwój technologii spowodował, że w diagnostyce raka piersi ulepszono lub stworzono wiele obrazowych metod diagnostycznych. Niektóre z nich, zostały zaakceptowane pod względem uniwersalności oraz przydatności i są powszechnie stosowane. Inne używane są jako pomocnicze, w sytuacjach wymagających rozszerzonej diagnostyki.

Brak masowego potwierdzenia użyteczności klinicznej niektórych z nich oraz wysoki koszt są czynnikami ograniczającymi ich powszechne stosowanie. Jak dotychczas, ze względu na potwierdzoną możliwość identyfikacji wczesnych stadiów choroby, tylko klasyczna mammografia rentgenowska, mammografia cyfrowa, oraz detekcja wspomagana komputerowo, znalazły zastosowanie w badaniach przesiewowych. Metody te odgrywają największą rolę w obniżeniu wskaźnika umieralności na raka piersi, są proste w użyciu, a ich stosowanie ma uzasadnienie ekonomiczne. Uważa się, że w miarę postępu badań klinicznych nad efektywnością i skutecznością poszczególnych metod, niektóre z nowych technik opisanych poniżej, mogą wejść na stałe do arsenału diagnostycznego. W chwili obecnej nie jest możliwe definitywne stwierdzenie, które z nich są najbardziej obiecujące.

Klasyczna mammografia rentgenowska

W chwili obecnej, mammografia z rejestracją obrazu na kliszy rentgenowskiej uważana jest za standardową procedurę zarówno w badaniach przesiewowych (skrining) jak i w diagnostyce raka piersi. Badanie, które trwa około 30 minut, polega na wykonaniu zdjęć rentgenowskich piersi uciśniętej między dwoma plastikowymi płytkami. Standardowo w mammografii skriningowej zdjęcia każdej piersi wykonuje pod dwoma różnymi kątami, prześwietlając pierś z góry i skośnie z boku.

W mammografii diagnostycznej, wykonywanej w celu bardziej precyzyjnego uwidocznienia zmian, wykonuje się zdjęcia z uciskiem punktowym, w dodatkowych projekcjach lub pod różnymi kątami [1]. Na kliszy rentgenowskiej tkanka gruczołowa i łączna w piersi prezentują się jako jasne i nieprzezroczyste obszary, a otaczający je tłuszcz jako bardziej przejrzysty i ciemniejszy. Tkanka nowotworowa absorbująca więcej promieniowania rentgenowskiego ma na zdjęciu wygląd bardziej jasny niż jej otoczenie. Poza oceną obszaru, który wydaje się nieprawidłowy, oceniający badanie poszukuje na mammogramie cech charakterystycznych dla poszczególnych typów budowy normalnej piersi a także wyróżników specyficznych dla patologii, która może występować w całości obrazu lub w jego części budzącej największe podejrzenia. Ocenia się, że przy corocznych badaniach przesiewowych czułość mammografii (trafne rozpoznanie raka) waha się od 71 do 96 procent a jego specyficzność (trafne wykluczenie raka) w granicach 94-97 procent [2].

Należy jednak zwrócić uwagę, że istnieje wiele czynników warunkujących identyfikację raka piersi na mammogramie. Takie elementy jak: wiek badanej osoby, gęstość utkania piersi, hormonalna terapia zastępcza, doświadczenie radiologa [3] oraz jakość uzyskanego obrazu, zależna od własności technicznych sprzętu, standaryzacji aparatury i fachowości technika wykonującego badanie są czynnikami warunkującymi trafność rozpoznania.

Mammografia cyfrowa

Mammografia cyfrowa, zwana również pełnoformatową (*full-field digital mammography* (FFDM)) różni się od mammografii konwencjonalnej tym, że zamiast klisz rentgenowskich do rejestracji informacji wykorzystywane są detektory cyfrowe. Promieniowanie rentgenowskie po przejściu przez pierś jest rejestrowane za pomocą sensorów a obraz tworzony i przetwarzany w formie cyfrowej. Ze względu na swój charakter obrazy mogą być wyświetlane na ekranie monitora, powiększane elektronicznie lub korygowane pod względem jasności, kontrastu, itp. Mogą one być również archiwizowane na nośnikach elektronicznych, płytach CD lub DVD itp., lub w postaci wtórnej dokumentacji na papierze lub kliszach.

W 2000 roku w Stanach Zjednoczonych aparatura do mammografii cyfrowej uzyskała oficjalną zgodę na stosowanie w diagnostyce. Z punktu widzenia pacjenta badanie przy pomocy mammografii cyfrowej wygląda identycznie jak mammografia konwencjonalna. Jego zaletą, poza wspomnianą łatwością przechowywania, archiwizacji i pobierania obrazów jest możliwość ich elektronicznego przesyłania, np. w celu konsultacji lub do miejsca gdzie pacjent jest leczony. Pomimo tego, że mammografię cyfrową cechuje wyższy kontrast obrazu oraz niższa dawka promieniowania, badania kliniczne nie wykazały jej wyższej skuteczności w wykrywaniu nowotworów piersi, w porównaniu z mammografią konwencjonalną [4].

Uważa się, że prowadzone na dużej populacji kobiet, badania efektywności mammografii cyfrowej powinny wkrótce przynieść bardziej definitywną odpowiedź, co do możliwości jej masowego stosowania [5].

Mammografia scyntygraficzna

Mammografia scyntygraficzna polega na wstrzyknięciu pacjentce znacznika promieniotwórczego. Znacznik ten gromadzi się w różnym stopniu w tkance nowotworowej i w tkankach prawidłowych. Obecnie, w większości krajów jedynym znacznikiem radioaktywnym zaaprobowanym do diagnostyki piersi jest technet-99m.

Sestimibi

Procedura ta jest szczególnie użyteczna u pacjentek, które mają piersi o gęstym utkaniu, co utrudnia interpretację standardowego badania mammograficznego, a także u pacjentek ze zmianami zidentyfikowanymi w badaniu palpacyjnym, które nie znalazły potwierdzenia w mammografii [6-8].

Mammografia scyntygraficzna może być także stosowana w celu stwierdzenia, czy istnieje zmiana wymagająca wykonania biopsji w celu wykluczenia nowotworu. Procedura zajmuje około 45 minut i wiąże się z ekspozycją na izotop promieniotwórczy. Ze względu na niską dawkę stanowi niewielkie ryzyko dla pacjentki. Okres półtrwania izotopu wynosi około 6 godzin. Po upływie jednej doby jest on prawie całkowicie eliminowany z ustroju.

Badanie wykonuje się podając znacznik dożylnie, w okolicy zgięcia łokciowego po stronie przeciwnej do badanej piersi. Po około 5 minutach od wstrzyknięcia znacznika jego dystrybucja w obrębie piersi rejestrowana jest przy pomocy gamma kamery. Z reguły obrazy rejestrowane są pod różnymi kątami. Mammograficzna ocena piersi o charakterze zbitym, jak to

ma miejsce u młodych kobiet, może być trudna i dlatego scyntymammografia, która mniej zależy od rodzaju utkania piersi, może być wykorzystana jako uzupełniająca metoda diagnostyczna pozwalająca na dokładniejszą charakterystykę zmian [9].

Komputerowo-tomograficzna mammografia laserowa (CTLM)

Komputerowo-tomograficzna mammografia laserowa umożliwia wizualizację naczyń krwionośnych w obrębie nowotworu [10]. Metoda ta nie wymaga stosowania promieniowania rentgenowskiego ani kompresji piersi. Podobnie jak w fotoobrazowaniu, oparta jest o zasadę, że nowotwory wykazują zwiększone zaopatrzenie w krew wynikające z nadmiernej waskularyzacji. Wiązka promieniowania laserowego jest używana do warstwowego prześwietlenia piersi w odstępach, co 4mm od ściany klatki piersiowej w kierunku brodawki. Po rejestracji danych, powstałych po przejściu światła laserowego przez pierś, stosuje się algorytm rekonstrukcyjny, aby stworzyć trójwymiarowy obraz badanej piersi.

Technika ta jest stosowana jako metoda wspomagająca mammografię dla kobiet posiadających piersi o wysokiej gęstości utkania gruczołowego piersi, co powoduje, że obrazy mammograficzne są trudne do interpretacji [11].

Potencjalnie technika ta ma również szansę na wykorzystanie w uzyskiwaniu dodatkowych informacji na temat architektury piersi przed wykonaniem biopsji. Badania kliniczne na temat wartości użytkowej tej metody są obecnie w toku [12].

Syntomografia cyfrowa (*Syntomography*)

Syntomografia cyfrowa jest modyfikacją mammografii konwencjonalnej. Polega na uzyskaniu serii od siedmiu do dwunastu obrazów cyfrowych. W czasie rejestracji obrazów lampa rentgenowska przemieszcza się po łuku od góry piersi uciśniętej między dwoma płytkami. Każdy z cząstkowych obrazów, uzyskanych z kolejnych ekspozycji, rejestrowany jest elektronicznie a następnie scalany komputerowo w jednolity obraz. Wielkość dawki promieniowania rentgenowskiego dla pojedynczej ekspozycji jest niewielka a sumaryczna dawka jest taka jak dla mammografii konwencjonalnej.

Założeniem tej techniki jest uzyskanie obrazów, w których poszczególne struktury nie nakładają się na siebie [13]. Dodatkową zaletą tej metody jest możliwość stworzenia zintegrowanego obrazu trójwymiarowego. Zastosowanie techniki komputerowej umożliwia także uzyskanie wirtualnych przekrojów przez gruczoł.

Uważa się, że wprowadzenie tej techniki pozwoli na pozbycie się problemu, jaki niesie za sobą ocena struktur trójwymiarowych na obrazach dwuwymiarowych oraz umożliwi komputerową rotację obrazu. Obecnie główną przeszkodą w powszechnym stosowaniu tej techniki jest długi czas potrzebny dla elektronicznej integracji obrazu.

Detekcja wspomagana komputerowo (*Computer Assisted Detection – CAD*)

Termin CAD odnoszono początkowo do określenia diagnostyka wspomagana komputerowo, jednak słowo diagnostyka zostało zastąpione wyrażeniem detekcja, aby uniknąć sugestii, co do możliwości stawiania diagnozy przez urządzenie analizujące obraz.

Detekcja wspomagana komputerowo polega na identyfikacji miejsc podejrzanych przy pomocy komputerowej analizy obrazu. Z reguły CAD używany jest jako wtórny sprawdzian mammogramu, po uprzedniej ocenie dokonanej przez radiologa. Niezależnie od tego, że istnieje wiele rodzajów aparatury tego typu, to każde z urządzeń posiada zdolność laserowego skanowania standardowych klisz rentgenowskich lub analizy obrazu uzyskanego bezpośrednio z mammografii cyfrowej.

W każdym z tych trybów działania, obraz cyfrowy analizowany jest przez specjalne oprogramowanie, które porównuje specyficzne cechy geometryczne struktur na kliszy ze standardami obrazowymi wzorcowych cech charakterystycznych zakodowanych w programie. Aparatura dokonuje selekcji podejrzanych obszarów, które następnie porównuje się pod względem zgodności z oceną wzrokową. W przypadku rozbieżności, zmiany weryfikuje się dodatkowymi metodami diagnostycznymi. Wykazano, że stosowanie CADu poprawia dokładność mammografii przesiewowej i zwiększa wykrywalność nowotworów [14,15].

Uważa się, że najbardziej istotną wartością tej metody, nie polega na weryfikowaniu rozpoznania radiologów specjalizujących się w mammografii, ale raczej na rozszerzeniu możliwości diagnostycznych radiologów ogólnych, którzy niejednokrotnie muszą opisywać badania mammograficzne [16].

Obrazowanie wzmacniane dyfrakcyjnie

Obrazowanie wzmacniane dyfrakcyjnie (*Diffraction Enhanced Imaging – DEI*), jest modyfikacją techniki mammograficznej. Polega na wykorzystaniu zjawiska dyfrakcji. Promieniowanie przechodząc przez pierś ulega refrakcji zależnej od różnic w gęstości materiału [17], a następnie trafia na kryształ krzemowy umieszczony na drodze wiązki promieniowania rentgenowskiego pomiędzy badanym obiektem a kliszą rentgenowską lub cyfrowym detektorem analizatora obrazu. Kryształ działa jak filtr kątowy dla promieniowania, które uległo refrakcji podczas przechodzenia przez obiekt [18]. Powoduje to, że część promieniowania rentgenowskiego o określonej długości fali ulega dyfrakcji. W wyniku tego, powstają dwa obrazy – jeden tworzony w wyniku absorpcji części promieniowania przez tkankę (standardowy obraz rentgenowski), drugi w wyniku rejestracji promieniowania rentgenowskiego odchylonego pod pewnym kątem. Po zintegrowaniu obu obrazów udaje się uzyskać znacznie więcej detali obiektów, które znalazły się na drodze wiązki. Prześwietlone pod różnymi kątami przybierają charakter trójwymiarowy.

Pomimo znacznego rozwoju tej techniki stworzenie funkcjonalnego prototypu, który mógłby zostać wypróbowany w badaniach klinicznych, wydaje się jeszcze ciągle dosyć odległe. Nie jest także jednoznaczne, czy używając obrazów wzmacnianych dyfrakcyjnie można uzyskać powtarzalność identyfikacji cech charakterystycznych dla wczesnych stadiów nowotworów piersi, do których należą między innymi mikrozwłapania [19].

Znaczne różnice w wyglądzie obrazu, w porównaniu ze standardową mammografią, są kolejnym problemem, który wiązałyby się z koniecznością szkolenia radiologów w zakresie interpretacji nowych cech charakterystycznych, a tym samym znacznymi kosztami.

Ultrasonografia

Ultrasonografia zwana popularnie USG jest techniką obrazowania tkanek i narządów wewnętrznych wykorzystującą zasadę odbicia fali dźwiękowej o wysokiej częstotliwości. Echo uzyskane na skutek bardziej lub mniej nasilonego odbicia fali ultradźwiękowej od struktur wewnętrznych, daje obraz zwany ultrasonogramem. Charakter echa zależy od struktury badanej tkanki. W przypadku diagnostyki piersi, USG może być użyte jako diagnostyka wspomagająca mammografię w celu identyfikacji obszarów budzących podejrzenia na mammogramie lub jako badanie samodzielne u młodych kobiet posiadających piersi o zbitym utkaniu łącznotkankowym [20].

Procedura ta posiada największą dokładność diagnostyczną przy różnicowaniu między zmianą o charakterze litym a wypełnioną płynem torbielą [6]. Dzieje się tak ze względu na najbardziej charakterystyczny zestaw cech różnicujących obie zmiany. W badaniu ultrasonograficznym nie stosuje się promieniowania rentgenowskiego. Badanie to jest bezbolesne, a czas wykonania zależy w dużej mierze od wprawy badającego i dostępności zmiany, która może leżeć głęboko w piersi.

Badanie USG nie umożliwia identyfikacji mikrozwapnień charakterystycznych dla wczesnego raka piersi. Skupiska obecne w raku przewodowym *in situ*, mogą być natomiast uwidocznione na mammogramie. Z tego powodu ultrasonografia nie jest stosowana powszechnie w badaniach przesiewowych. Należy podkreślić, że technika ta jest użyteczna przy biopsjach pod kontrolą obrazu [21,22] oraz do umieszczania kotwiczek służących do lokalizacji zmian, które mają być usunięte chirurgicznie. Wraz z rozwojem technik obrazowania ultrasonograficznego, takich jak ultrasonografia trójwymiarowa, badania dopplerowskie po dożylnym podaniu środka kontrastującego itp., pojawiła się możliwość diagnozowania wcześniejszych zmian nowotworowych, zwłaszcza tych, które nie są wykrywalne w badaniu palpacyjnym.

Uważa się, że wraz z postępem technicznym niektóre z metod takie jak technika rozszerzonego pola (*extended-field-of-view* – EFOV) [23], a także tomografia ultradźwiękowa [24] mogą spowodować usamodzielnienie się ultrasonografii jako indywidualnej techniki pozwalającej na wykrywanie wczesnych stadiów nowotworów piersi. Wydaje się jednak, że ostateczny werdykt, co do użyteczności tych metod może zapaść dopiero po zakończeniu intensywnych badań klinicznych.

Rezonans magnetyczny (MR)

Technika ta polega na użyciu do badania silnego pola magnetycznego i fal radiowych. W diagnostyce klinicznej stosowane są aparaty o natężeniu pola magnetycznego wynoszącym od 0,1 do 3,0 Tesli. W czasie wykonywania MR piersi, pacjentka leży na brzuchu, na przesuwalnym stole, w którym jest wyprofilowane zagłębienie do umieszczenia piersi. Zagłębienie to otoczone jest cewkami gradientowymi służącymi do trójwymiarowej identyfikacji pola magnetycznego, co jest konieczne do uzyskania obrazu przestrzennego. Cewki te są zarówno nadajnikami jak i odbiornikami fal o częstotliwości radiowej. Większość nowych aparatów pozwala na jednoczesne uzyskiwanie obrazów obu piersi, co daje skrócenie czasu badania oraz zmniejszenie jego kosztów [25].

W czasie badania stół wraz z pacjentką wsuwany jest do zawierającego magnes tunelowego urządzenia, przypominającego dużej średnicy rurę. Uzyskany sygnał jest wzmacniany i przekształcany w obraz przy pomocy komputera. W czasie badania uzyskuje się obrazy piersi w różnych płaszczyznach. Z reguły po wstępnej serii zdjęć, podaje się dożylnie środek kontrastowy, który zwiększa rozdzielczość i kontrast obrazu [26]. Stosowany środek kontrastowy nie zawiera znacznika izotopowego ani związków chemicznych zawierających jod. Po podaniu środka kontrastowego wykonuje się kolejną serię badania. Badanie zwykle trwa ok. godziny. Pomimo tego, że badanie przy pomocy rezonansu magnetycznego nie weszło na stałe do arsenału badań przesiewowych, to prowadzone są prace nad jego zastosowaniem w badaniach przesiewowych specyficznych grup pacjentów między innymi młodych kobiet z grup wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi [27].

MR może być także użyteczny w obrazowaniu: piersi po plastycznych operacjach powiększenia piersi, w których zmiany mogą być niewidoczne w mammografii czy USG z powodu wysokiej gęstości utkania, oraz w przypadkach, kiedy utrudniona jest ocena wielkości guza lub wymagane jest wykluczenie uszkodzenia implantów [28].

Wadą badań piersi wykonywanych przy pomocy rezonansu magnetycznego jest to, że nie pozwalają one na skuteczne odróżnienie zmian złośliwych i łagodnych. Dają dużą ilość rozpoznań fałszywie dodatnich – co zwiększa liczbę zbędnych biopsji, a także są średnio dziesięć razy droższe niż standardowa mammografia [29].

Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (MRS)

Technika spektroskopowa polega na pomiarze metabolizmu tkanki zmienionej patologicznie oraz pozwala na identyfikację zmian biochemicznych, które wiązane są z procesem nowotworowym. Wykazano, że obecność wysokich poziomów cholicy w tkance gruczołu piersiowego jest związana z rozwojem inwazyjnego raka piersi [30]. Uważa się, że dalsze badania nad biochemią tkanek pozwolą na wykorzystanie w diagnostyce nowotworów piersi oszacowania parametrów metabolicznych, które pojawiają się zanim ujawnią się zmiany w strukturze anatomicznej, widoczne przy pomocy metod obrazowych. Identyfikacja przy pomocy MRS przerzutów w węzłach chłonnych, zweryfikowanych przy pomocy biopsji, wykazała, że czułość tej metody wynosi 82% a specyficzność 100% [31].

Analogicznie jak w przypadku rezonansu magnetycznego, MRS nie wymaga stosowania promieniowania jonizującego, a badanie trwa około 45 minut. W chwili obecnej jednak, nie ma udokumentowanych i przekonujących dowodów, co do użyteczności tej bardzo kosztownej metody. Ogranicza to jej zastosowanie do eksperymentów w ośrodkach akademickich, w których prowadzone są prace badawcze [32].

Pozytronowa emisyjna tomografia komputerowa (PET)

Pozytronowa Emisyjna Tomografia Komputerowa (PET) jest metodą przy pomocy, której tworzy się komputerowe obrazy procesów metabolicznych zachodzących w komórkach. Pacjentom podaje się dożylnie glukozę znakowaną izotopem.

Techniki diagnostyczne w raku piersi.

Ponieważ komórki nowotworowe absorbują glukozę szybciej niż tkanka zdrowa, możliwa jest identyfikacja i lokalizacja guza [33]. Standardowym znacznikiem jest 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glukoza (FDG). Aby umożliwić wychwyt i rozprowadzenie znacznika, badanie wykonuje się po ok. 45 minutach od chwili podania. Pacjentkę układa się na przesuwalnym stole, który zmienia pozycję w stosunku do rejestrującej promieniowanie sondy. Z reguły w trakcie 45 minutowego badania, skanuje się piersz sześć do siedmiu razy. Dane z odczytu są wprowadzane do komputera i po stworzeniu mapy narządu interpretowane przez radiologa. Technika ta jest bardziej efektywna w wykrywaniu większych lub bardziej agresywnych guzów niż przy identyfikacji zmian mniejszych (poniżej 8mm) lub mniej inwazyjnych.

Metody tej używa się do różnicowania zmian łagodnych od zmian złośliwych, a także wtedy, kiedy zachodzi podejrzenie nowotworu, którego nie można zidentyfikować przy pomocy innych technik obrazowych lub konieczna jest ocena stopnia zaawansowania wznowy nowotworu [34]. Wahania w ocenie grubości struktur oraz zależne od typu nowotworu różnice poziomu metabolizmu, stanowią najbardziej istotne ograniczenia w rutynowym stosowaniu PET w diagnostyce piersi. Jednak wysoka ilość pozytywnie weryfikowalnych rozpoznań, wynikająca z relacji między rozrostem nowotworu a jego aktywnością metaboliczną, może być wskazaniem do stosowania PET w celu oceny zaawansowania choroby lub reakcji na leczenie [35].

Piśmiennictwo

1. Stines J, Tristant H. The normal breast and its variations in mammography. *Eur J Radiol.* 2005, 54, 26-36.
2. Humphrey L. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002, 137, 347-367.
3. Moss S, Blanks R, Bennett R. Is radiologists' volume of mammography reading related to accuracy? A critical review of the literature. *Clin Radiol.* 2005, 60, 623-626.
4. James J. The current status of digital mammography. *Clin Radiol.* 2004, 59, 1-10
5. Pisano E, Gatsonis C, Hendrick E. Diagnostic Performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med.* 2005, 353, 1773-1783.
6. Houssami N, Irwig L, Loy C. Accuracy of combined breast imaging in young women. *Breast.* 2002, 11, 36-40.
7. Liberman M, Sampalis F, Mulder D, [et al.]. Breast cancer diagnosis by scintimammography: a meta-analysis and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2003, 80, 115-126.
8. Lumachi F, Zucchetta P, Marzola M, [et al.]. Positive predictive value of 99mTc sestamibi scintimammography in patients with non-palpable, mammographically detected, suspicious, breast lesions. *Nucl Med Commun.* 2002, 23, 1073-1078.
9. Brem R, Rapelyea J, Zisman G, [et al.]. Occult breast cancer: scintimammography with high-resolution breast-specific gamma camera in women at high risk for breast cancer. *Radiology.* 2005, 237, 274-280.
10. Wojciechowski A, Iwaszkiewicz K. Mammografia laserowa, diagnostyka przyszłości? *Pol Prz Radiol.* 1997, 62, 160-161.
11. Floery D, Helbich T, Riedl C, [et al.]. Characterization of benign and malignant breast lesions with computed tomography laser mammography (CTLM): initial experience. *Invest Radiol.* 2005, 40, 328-335.
12. Harvey J. Uva tests new laser for breast imaging. <http://www.imds.com>
13. Niklason L, Christian B, Niklason L, [et al.]. Digital tomosynthesis in breast imaging. *Radiology.* 1997, 205, 399-406.
14. Warren Burhenne L, Wood S, D'Orsi C, [et al.]. Potential contribution of computer-aided detection to the sensitivity of screening mammography. *Radiology.* 2000, 215, 554-562.
15. Freer T, Ulisse M. Screening mammography with computer-aided detection: prospective study of 12,860 patients in a community breast center. *Radiology.* 2001, 220, 781-786.
16. National Cancer Institute. Fifth National Forum on Biomedical Imaging in Oncology Meeting Summary. *Bethesda, MD.* 2004. <http://imaging.cancer.gov/>

17. Chapman D, Thomlinson W, Johnston R, [et al.]. Diffraction enhanced x-ray imaging. *Phys Med Biol.* 1997, 42, 2015-2025.
18. Wernick M, Wirjadi O, Chapman D, [et al.]. Multiple-image radiography. *Phys Med Biol.* 2003, 48, 3875-3895.
19. Hasnah M, Parham C, Pisano E, [et al.]. Mass density images from the diffraction enhanced imaging technique. *Med Phys.* 2005, 32, 549-552.
20. Bock K, Duda V, Hadji P, [et al.]. Pathologic breast conditions in childhood and adolescence: evaluation by sonographic diagnosis. *J Ultrasound Med.* 2005, 24, 1347-1354.
21. Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi D [et al.]. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer.* 2002, 95, 982-988.
22. Mainiero M, Gareen I, Bird C, [et al.]. Preferential use of sonographically guided biopsy to minimize patient discomfort and procedure time in a percutaneous image-guided breast biopsy program. *J Ultrasound Med.* 2002, 21, 1221-1226.
23. Szebeni A, Rahoty P, Besznyak I. Clinical validity of new ultrasound methods in the differential diagnosis of breast diseases. *Breast.* 2002, 11, 489-495.
24. Duric N, Littrup P, Babkin A, [et al.]. Development of ultrasound tomography for breast imaging: technical assessment. *Med Phys.* 2005, 32, 1375-1386.
25. Lehman C, Schnall M. Imaging in breast cancer: magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res.* 2005, 7, 215-219.
26. Goscin C, Berman C, Clark R. Magnetic resonance imaging of the breast. *Cancer Control.* 2001, 8, 399-406.
27. Wright H, Listinsky J, Rim A, [et al.]. Magnetic resonance imaging as a diagnostic tool for breast cancer in premenopausal women. *Am J Surg.* 2005, 190, 572-575.
28. Schnall M. Breast MR imaging. *Radiol Clin North Am.* 2003, 41, 43-50
29. Gundry K. The application of breast MRI in staging and screening for breast cancer. *Oncology.* 2005, 19, 159-169.
30. Yeung D, Cheung H, Tse G. Human breast lesions: characterization with contrast-enhanced in vivo proton MR spectroscopy-initial results. *Radiology.* 2001, 220, 40-46.
31. Yeung D, Yang W, Tse G. Breast cancer: in vivo proton MR spectroscopy in the characterization of histopathologic subtypes and preliminary observations in axillary node metastases. *Radiology.* 2002, 225, 190-197.
32. Jacobs M, Barker P, Argani P, [et al.]. Combined dynamic contrast enhanced breast MR and proton spectroscopic imaging: a feasibility study. *J Magn Reson Imaging.* 2005, 21, 23-28.
33. Gambhir S. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography. *Nat Rev Cancer.* 2002, 2, 683-693.
34. Isasi C, Moadel R, Blaufox M. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat.* 2005, 90, 105-112.
35. Avril N, Rose C, Schelling M, [et al.]. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol.* 2000, 18, 3495-3502.