

ORIGINAL

## Contribución de la SPECT/CT en la detección del ganglio centinela en el carcinoma de mama

A. M. Álvarez, L. Campos, F. Loira, J. Barandela, A. Serena, J. Pou

*Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Meixoeiro. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI). Pontevedra*

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la contribución, y por tanto el impacto clínico-quirúrgico, de la SPECT/CT en la localización preoperatoria del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama.

**Pacientes y métodos:** Revisión de las 240 linfogammagrafías de ganglio centinela realizadas en pacientes con cáncer de mama. Se realizaron un total de 30 SPECT/CT complementarias a las imágenes planares. **Procedimiento:** administración perilesional de 4 dosis de 99mTc-nanocoloides de albúmina, adquisición de imágenes precoces-tardías con técnica planar y posterior tomografía de emisión (SPECT) y transmisión (CT) con baja dosis en casos seleccionados. Localización intraoperatoria y exéresis de ganglios, completando el procedimiento según indicaciones de cada caso.

**Resultados:** Visualización en las imágenes del 100% de los ganglios en los 30 pacientes, observando 4 casos únicamente por SPECT/CT. Ubicación anatómica exacta según profundidad y relación con otras estructuras del 100% de los ganglios en la tomografía. Migración a 14 ganglios extra-axilares, incluyendo 6 que fueron localizados por equipo híbrido. La SPECT/CT determinó correctamente el número de los ganglios, objetivando un mayor número no visualizados en las imágenes planares. Interpretación errónea por artefacto de contaminación aclarado por el equipo híbrido.

**Conclusión:** Aunque el número de pacientes es limitado, se demostró que la identificación y localización del ganglio centinela con SPECT/CT supera a los observados en la gammagrafía convencional. Así mismo, se evidenció una exactitud mejor de la prueba en la identificación de los ganglios extra-axilares.

**Palabras clave:** Linfogammagrafía. Ganglio centinela. Carcinoma de mama. SPECT/CT.

*Recibido:* 01-09-09.

*Aceptado:* 16-12-09.

*Correspondencia:* Ana Melissa Álvarez Páez. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Meixoeiro. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI). Meixoeiro, s/n. 36200 Vigo, Pontevedra. e-mail: ana.melissa.alvarez.paez@sergas.es

### ABSTRACT

**Objective:** To assess the contribution, therefore the clinical and surgical impact of SPECT/CT in the preoperative localization of the sentinel node in patients with breast cancer.

**Patients and methods:** Review of the 240 sentinel node lymphoscintigraphy performed in patients with breast cancer. A total of 30 SPECT/CT was performed complementary to the planar images. **Procedure:** four doses of 99mTc-albumin nanocolloid were perilesional injected; acquisition of early-late images with planar technique, and subsequent emission tomography (SPECT) and low dose transmission (CT) in selected cases. Intraoperative localization and excision of lymph nodes, completing the procedure as indicated in each case.

**Results:** One hundred per cent of the nodes in the 30 patients were visualized on the images, only 4 cases observed by SPECT/CT. Precise anatomical localization, as depth and relationship to other structures of 100% of the nodes in the scan. Migration to 14 extra-axillary nodes, including 6 that were found by the hybrid method. SPECT/CT correctly identified the number of nodes, detecting a higher number not observed previously on planar images. Misinterpretation by artefacts of contamination was excluded using the tomography technique.

**Conclusion:** Although the number of patients is limited, we demonstrated a better identification and localization of the sentinel node with SPECT/CT than those observed in conventional scintigraphy. Also, we found a better accuracy of the test identifying extra-axillary nodes.

**Key words:** Lymphoscintigraphy. Sentinel node. Breast carcinoma. SPECT/CT.

### INTRODUCCIÓN

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en el cáncer de mama es un método diagnóstico de extensión tumoral microscópica a ganglios linfáticos regionales (1). El mapeo linfático es de gran utilidad al cirujano para realizar una adecuada estadificación ganglionar y

asegurar una completa resección de la manera menos invasiva posible.

Recientemente, los equipos híbridos integrados de medicina nuclear han evidenciado un valor adicional en la identificación del ganglio centinela (GC) en el cáncer de mama. Este dispositivo consiste en la unión de un equipo de detección para tomografía de emisión (SPECT) y otro para realización de tomografía de transmisión (CT), usualmente de baja dosis, en una misma plataforma (2-4).

La linfogammagrafía convencional ofrece una información anatómica limitada de los GC visualizados, especialmente en drenajes inusuales y, en ocasiones, no es posible la detección. Mediante la exploración con equipos SPECT-CT, gracias a la información topográfica y morfológica adicional brindada por la tomografía de transmisión, un acúmulo del radiotrazador puede correlacionarse a una estructura anatómica; también, por su mayor sensibilidad y resolución espacial, contribuye a reducir los falsos negativos de la imagen gammagráfica planar. Adicionalmente, aquellas captaciones debidas a contaminación cutánea y sitios de inyección pueden ser identificadas disminuyendo los falsos positivos (5).

En series limitadas el uso de la SPECT/CT en el ganglio centinela ya se ha reportado en el carcinoma de mama y en otros tipos de neoplasia, como en el melanoma maligno, tumores de cabeza y cuello, carcinoma de vulva, cáncer de vejiga y próstata, etc., con resultados satisfactorios en cuanto a la visualización gammagráfica de GC e identificación intraoperatoria por el cirujano (6-11).

El propósito de este estudio es evaluar la contribución y, por tanto, el impacto clínico-quirúrgico de la SPECT/CT en la localización preoperatoria de GC en pacientes con cáncer de mama.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Pacientes

Estudio observacional descriptivo. Revisión de las 240 linfogammagrafías de ganglio centinela realizadas en nuestro servicio en pacientes con diagnóstico histológico confirmado de cáncer de mama a partir de la fecha de adquisición del equipo híbrido SPECT-CT (Infinia™ Hawkeye® GE Healthcare). A pesar de que la SPECT/CT sistemática no está incorporada en el protocolo actual de la linfogammagrafía del ganglio centinela, se han adquirido 30 estudios tomográficos complementarios a la gammagrafía planar convencional, seleccionados con el único criterio del tiempo adicional para realizarla según la programación del día. El grupo comprende un total de 29 mujeres y 1 hombre, con edad promedio de 53,3 años (rango: 29-83), sin evidencia clínica de afectación ganglionar axilar (N0) ni metástasis a distancia (M0), seleccionados

según los criterios del Consenso de Murcia 2006. Sólo tres casos presentaban lesiones tumorales no palpables. Todos los pacientes fueron estudiados por mamografía, RMN y ecografía con biopsia con anterioridad al estudio de medicina nuclear.

### Protocolo de exploración

El día previo a la intervención quirúrgica, se administraron 4 dosis de 37 MBq (1 mCi/0,5 ml) cada una de 99mTc-nanocoloides de albúmina mediante inyección peritumoral en lesiones palpables o bien subareolar en aquellas lesiones peri/retroareolares o cuadránticas no palpables utilizando como referencia la imagen anatómica de RMN. Se efectuó posterior masaje de la mama por la paciente.

La adquisición de las imágenes planares precoces y tardías se realizó a los 20-30 minutos y 2-4 horas tras la inyección respectivamente, en postura similar a la de la paciente en el quirófano. Se utilizó una gammacámara convencional de dos cabezales (Sopha Camera DST®, Sopha Medical Vision International) con colimadores de baja energía y resolución ultra alta (LEUHR). Se registraron imágenes en tres proyecciones: anterior, oblicua a 45° y lateral en matriz de 128 x 128. Se complementó estudio con SPECT/CT de la región torácica en fase tardía utilizando una tomogammacámara híbrida de doble cabezal y 4 tubos de rayos X de baja dosis incorporados (Infinia™ Hawkeye® 4, General Electric Medical System) con colimadores de baja energía y alta resolución (LEHR). Para las imágenes tomo-gammagráficas se empleó una órbita de 360° en modo *step and shot*. La CT se adquirió en modo helicoidal; el tiempo total de adquisición de la SPECT/CT fue de 25 minutos.

La reconstrucción y fusión de imágenes fue efectuada en una estación de trabajo Xeleris® (General Electric Medical System). Dos médicos nucleares evaluaron e interpretaron los estudios tanto de la linfogammagrafía convencional como del SPECT/CT, comparando los datos aportados por cada uno de ellos, identificando los focos captantes en las imágenes tomográficas de emisión correlacionándolas morfológicamente con las estructuras ganglionares en la CT según su situación axilar y extra-axilar. En aquellos casos con localización axilar, se definieron los niveles por el margen del músculo pectoral menor según Berg (1). A continuación, se procedió al marcaje cutáneo del/los GC con tinta indeleble, con guía de la imagen bajo cámara y comprobación por contaje externo con sonda detectora de rayos gamma, para asegurar la localización de los mismos en quirófano.

Al día siguiente, en el acto quirúrgico, se realizó una inyección periareolar de azul patente en la mama afectada 15 minutos previos al inicio. En presencia del médico nuclear se realizó la identificación intraoperatoria con sonda portátil del/los GC y exéresis del/los mismo/s siendo valo-

rado/s por medio de la biopsia intraoperatoria. Se completó el procedimiento quirúrgico según indicaciones de cada caso. El estudio anatomopatológico definitivo incluyó técnicas de hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica.

## RESULTADOS

De los 30 pacientes a quienes se les realizó SPECT/CT, diez (33,3%) presentaron compromiso tumoral ganglionar; 20 (66,4%) casos demostraron tener ganglios libres de enfermedad en la biopsia definitiva (Tabla I). Dentro de las características de las pacientes con ganglios afectados, llamó la atención un mayor tamaño tumoral promedio de 21,2 vs. 17,05 mm de los casos negativos para metástasis, así como una edad media menor (< 50 años) en los sujetos con metástasis ganglionar.

**Tabla I. Compromiso tumoral ganglionar**

	GC negativos	GC positivos	Total
<i>Pacientes</i>	20	10	30
Hombre/mujer	1/19	0/10	1/29
Edad (rango)	53,1 (40-76)	48,5 (29-83)	53,3
Tamaño tumoral (mm) (rango)	17,05 (10-35)	21,2 (14-40)	18,4
<i>Ganglios</i>			
Visualizados			
gammagráficamente	56	13	69
Extirpados	64	13	77
Teñidos/no teñidos	23/2	24/1	50/27

Se extirparon un total de 77 ganglios, de los cuales, 13 (16,8%) presentaban compromiso tumoral en los 10 pacientes ya mencionados (9 positivos para invasión metastásica, 3 con micrometástasis y 1 ganglio con células tumorales aisladas).

En la identificación intraoperatoria, se observó tinción con azul patente en 50 de los 77 ganglios. No hubo ningún caso en donde no se identificara el GC en la intervención quirúrgica.

Al evaluar los datos obtenidos en la gammagrafía convencional y la SPECT/CT, se tuvieron en cuenta los parámetros de visualización del GC, correlación anatómica, localización topográfica, número y posibles falsos positivos (Tabla II).

### Visualización del GC

Un total de 69 ganglios observados con una media de 2,3 ganglios visualizados por paciente (rango 1-8). Cuatro casos presentaron migración lenta y baja actividad cuyos focos captantes fueron visualizados únicamente por la SPECT/CT. De estos, tres sujetos presentaban compro-

**Tabla II. Visualización de la linfogramagrafía convencional vs. SPECT/CT**

	Linfogramagrafía convencional	SPECT/CT
<i>Pacientes</i>	26	30
<i>Focos captantes</i>	59	71
– <i>Ganglios</i>	57	69
• Axilares	46	55
• Extra-axilares	8	14
– Cadena mamaria interna	6	11
– Intramamario	2	2
– Axila contralateral	0	1
<i>Focos por contaminación</i>	2	2

miso ganglionar en estudio histopatológico: un caso con 2 GC positivos para invasión metastásica y los dos restantes, micrometástasis (Fig. 1A).

### Correlación anatómica del GC

La tomografía proporcionó una ubicación anatómica exacta, indicando la profundidad y relación con demás estructuras morfológicas, en el 100% de los ganglios concordante con los hallazgos intraoperatorios. En este aspecto fue clara la limitación de las imágenes convencionales, que permite la visualización de los GC y sus territorios linfáticos pero no puede relacionar los focos captantes con una estructura morfológica aumentando la posibilidad de falsos positivos.

### Número de ganglios visualizados

La SPECT hizo posible la identificación de un mayor número de los ganglios captantes, tanto a nivel axilar como extra-axilar, cuya actividad no fue apreciada en la linfogramagrafía planar (Fig. 1B).

### Localización topográfica del GC

De los 69 ganglios visualizados en el preoperatorio, 55 se localizaron a nivel axilar ipsilateral a la lesión en mama, correlacionados por relación anatómica según niveles de Berg por la SPECT/CT. Así mismo, se pudieron localizar 14 grupos ganglionares extra-axilares captantes (Fig. 2A y 2B): 11 en cadena mamaria interna, 2 intramamarios y 1 paciente con actividad axilar contralateral. Sólo fue posible visualizar en la tomografía este último caso y 5 más con migración a mamaria interna (evidencia de células tumorales aisladas en uno de estos últimos). Así mismo, la SPECT/CT confirmó la localización intramamaria de 2 GC, sospechada en las imágenes planares.

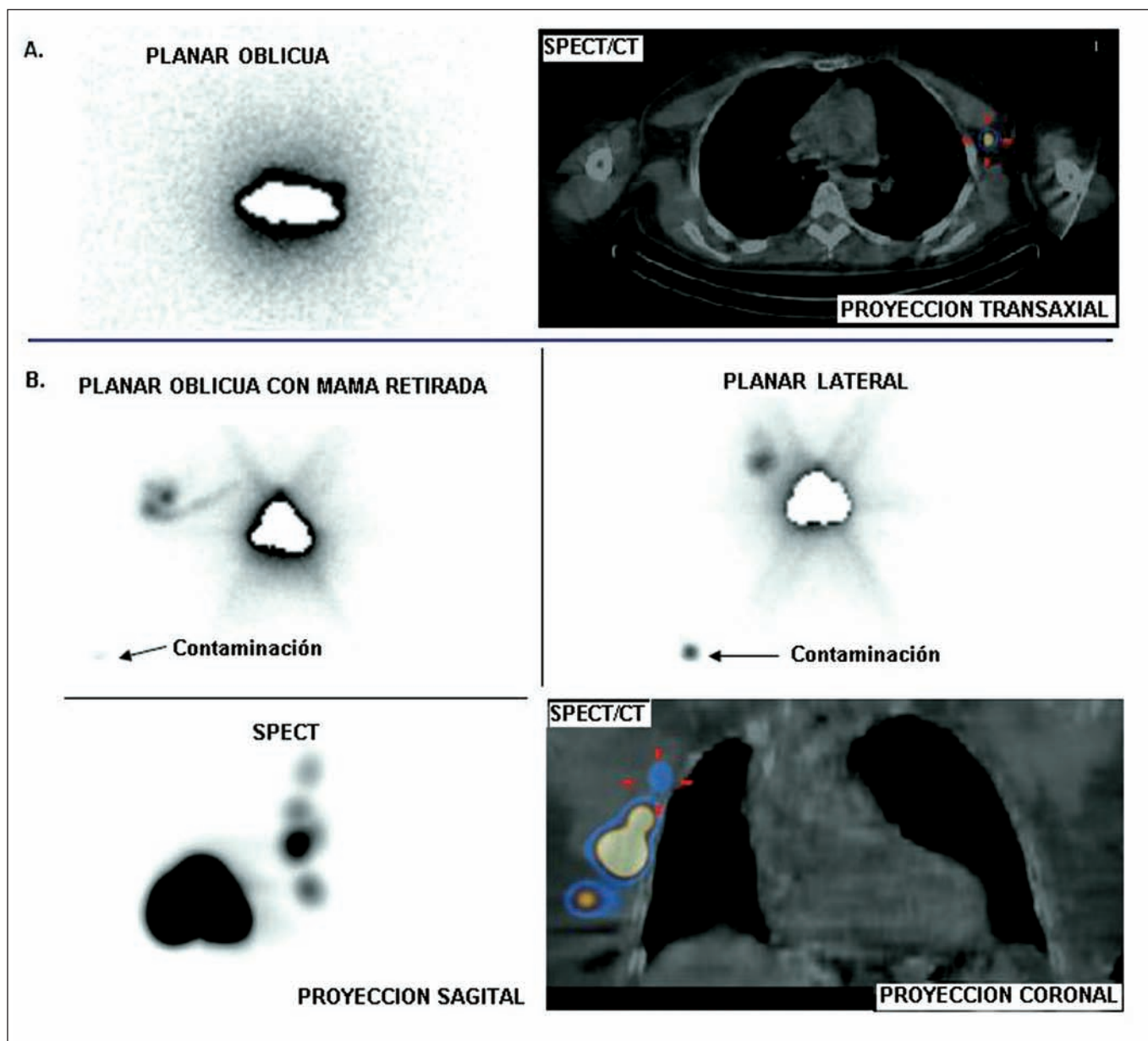


Fig. 1. A. Paciente de 74 años con carcinoma de mama izquierdo, sin evidencia de captación en las imágenes convencionales. Sin embargo, la SPECT/CT, muestra un único foco con actividad isotópica en región axilar izquierda. B. Mujer de 83 años con carcinoma ductal infiltrante en mama derecha a la cual se realizó inyección peritumoral del radiotrazador. En linfogammagrafía convencional en fase precoz sólo se evidencian un grupo axilar en axila derecha, que en las imágenes tomográficas a las 2 horas post-inyección se incrementa a 4 el número de ganglios. Así mismo se observó en las planares un foco extra-linfático posiblemente por contaminación de vestimenta, que en SPECT/CT es confirmado. Exéresis intraoperatoria de 5 ganglios, dos de ellos positivos para invasión metastásica. No se realizaron imágenes planares tardías.

### Reducción de falsos positivos

Ocurrió interpretación errónea de imágenes planares en 2 pacientes, por artefacto de contaminación de vestimenta, en donde la adquisición con el equipo híbrido aclaró la captación anómala evitando su intervención (estos focos no se tuvieron en cuenta en el número total de ganglios visualizados ya mencionados). Así mismo, permitió una separación más clara de la actividad ganglionar

de la del locus de inyección mamaria en todos los casos (Fig. 2C).

### DISCUSIÓN

La BSGC en el cáncer de mama es un método diagnóstico para evaluar la posible afectación histológica de ganglios linfáticos regionales, siendo una técnica multidiscipli-

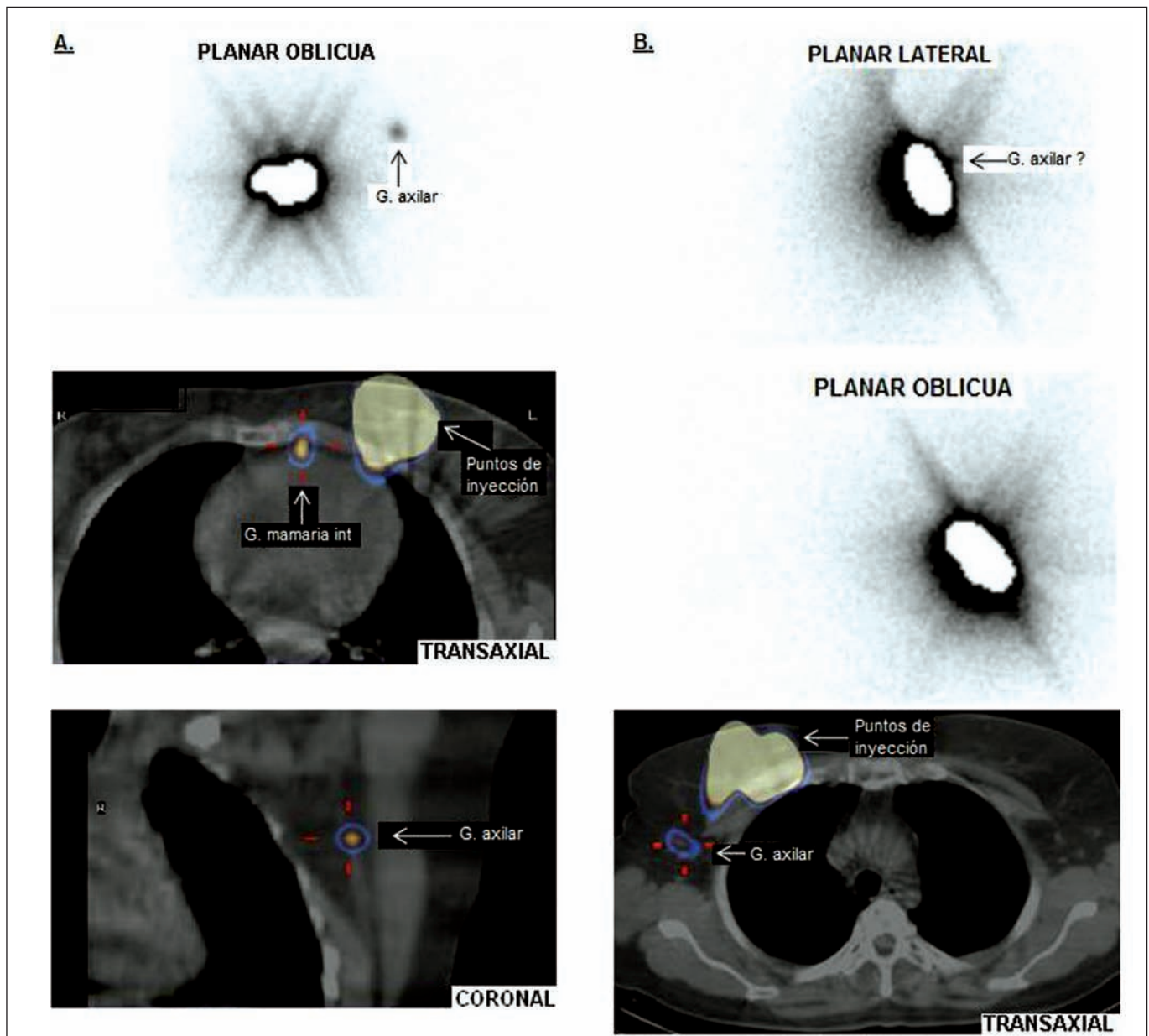


Fig. 2. A. Mujer de 59 años con imágenes planares precoces donde se observa en región axilar izquierda un foco ganglionar activo. En 3<sup>er</sup> espacio intercostal paraesternal izquierdo se localiza otro foco ganglionar también activo en región mamaria interna observado en la proyección transaxial de la SPECT/CT. Así mismo, en las imágenes tomográficas se visualiza el foco axilar ya observado previamente en el corte coronal. B. Paciente de 63 años con linfogammagrafía convencional de difícil interpretación dado por la duda de un posible ganglio axilar derecho, a pesar de realizar múltiples proyecciones. Por la técnica del SPECT/CT se evidencia una clara separación entre el sitio de inyección mamario y el foco ganglionar captante, evitando el fenómeno shine through, donde por interferencia de la actividad del punto de inyección, puede no visualizarse algunos GC cercanos a este.

plinar que implica la interrelación entre diferentes especialidades médicas y quirúrgicas. Este procedimiento, mínimamente invasivo ha reemplazado a la linfadenectomía reglada evitando los efectos secundarios de esta intervención que incluyen el linfedema y el dolor.

El mapeo preoperatorio del GC por linfogammagrafía es esencial para determinar todas las vías de drenaje linfático. Los patrones del drenaje linfático son impredecibles

y variables en cada paciente, incluso en aquellos con tumores en la misma región de la mama. Dadas las dificultades que se presentan en ocasiones con la linfogammagrafía convencional, como son la falta de una definición precisa de la localización anatómica del GC o de evidencia de un patrón de drenaje linfático inusual o de difícil interpretación, se ha intentado mejorar la exactitud de las imágenes planares modificando las propiedades y

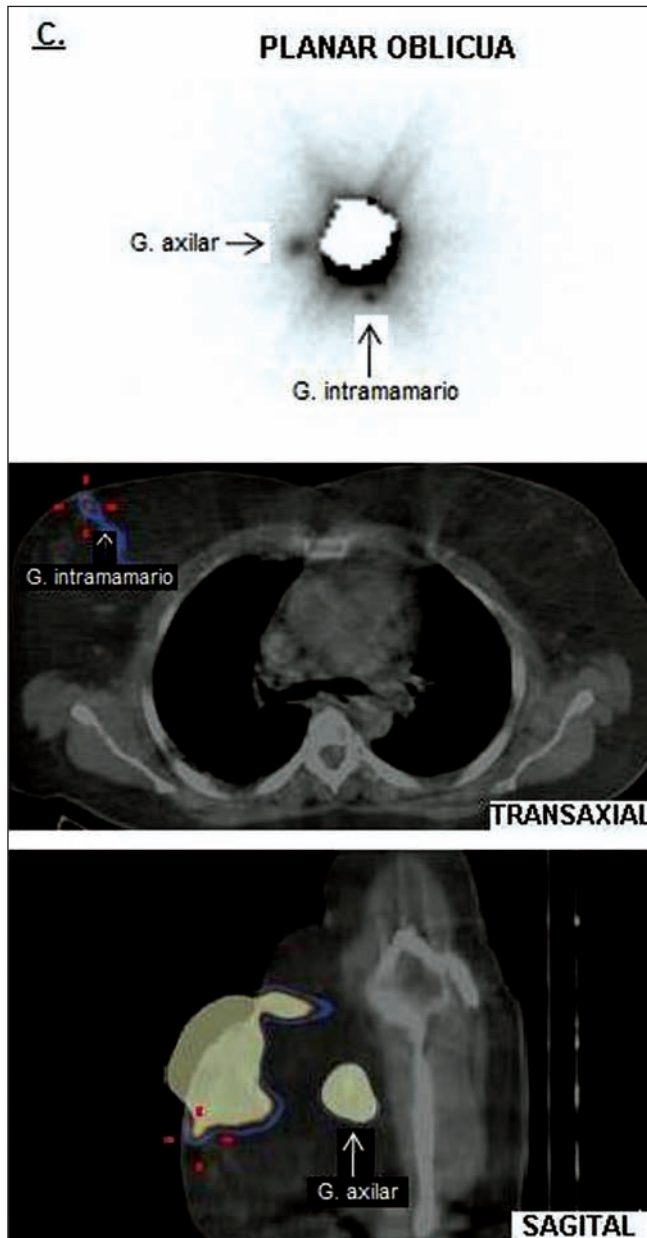


Fig. 2. C. Paciente de 58 años con migración del radiocoloide a región axilar derecha. También se objetiva un foco con baja actividad, adyacente a inyección peritumoral inferior que se moviliza a la retracción mamaria y que probablemente sea un ganglio intramamario, comprobado en la tomografía. Así mismo, se aprecian 2 focos ganglionares adyacentes con muy alta actividad en la región axilar derecha.

dosis del radiofármaco, realizando masaje post-inyección, cambiando el protocolo de adquisición, incluso realizando la reinyección en casos de no visualización de focos captantes en el intervalo habitual (2).

La SPECT/CT es una técnica de reciente introducción que ofrece un alto potencial de información, combinando un mejor contraste y resolución que las imágenes planares, permitiendo una corrección de atenuación y realizan-

do un mapeo anatómico con gran valor quirúrgico. Así, identifica una localización exacta preoperatoria del GC mejorando la detección del mismo, siendo la imagen híbrida una herramienta no sólo para obtener la anatomía de la vía linfática, sino también su funcionalidad en una sola prueba (3).

Aunque el número de pacientes estudiados en este trabajo es limitado, nuestra serie ha demostrado que la identificación del ganglio centinela con SPECT/CT supera a la observada en la gammagrafía convencional, detectando 12 GC adicionales a nivel axilar como extra-axilar. El 13,3% de los pacientes (4 casos) presentaron GC únicamente visualizados por la tomografía, un porcentaje alto en comparación con los descritos en la literatura, posiblemente debido al número de pacientes incluidos en el estudio.

En una revisión reciente de la literatura, Van de Ploeg y cols. refieren que el GC es visualizado en imágenes planares en un 72-94% de los pacientes y que este número se incrementa a 89-100% añadiendo SPECT/CT (4-6). Inclusive, hay reportes que demuestran que la SPECT/CT evidencia ganglios centinelas “escondidos” en aproximadamente la mitad de los pacientes que no fueron visualizados en las imágenes planares (7). Un dato importante es que la incidencia descrita en la literatura de pacientes con ganglios metastásicos inicialmente no visualizados y detectados sólo por SPECT/CT es del 5% (8).

Ni en este estudio ni en otros de la literatura, la SPECT/CT fue incapaz de detectar un GC ya observado en la imagen planar. Sin embargo sí se identificaron GC no visualizados en la linfogramagrafía convencional, así como un mayor número de los mismos.

Se ha estudiado también la ventaja de la tomografía en aquellos grupos con migración lenta y dificultad para la visualización del drenaje linfático, como son pacientes con sobrepeso y obesidad. La adición de SPECT/CT al protocolo de adquisición de la linfogramagrafía puede mejorar la identificación de ganglios captantes en pacientes con estas características (91 vs. 78%), siendo particularmente mayor en el grupo de índice de masa corporal > 30 kg/m<sup>2</sup> (9).

Como en la mayoría de los estudios publicados, en nuestro trabajo se observó una mayor exactitud del SPECT/CT en la identificación de la migración a ganglios extra-axilares, en especial aquellos con drenaje a la cadena mamaria interna y axila contralateral, en donde su afectación linfática sería un factor determinante para el pronóstico de la enfermedad y correspondiente tratamiento. La tomografía proporcionó una ubicación anatómica exacta del 100% de los GC facilitando la localización intraoperatoria y permitió descartar aquellos focos captantes debido a contaminación externa observados en la imagen planar.

La información adicional de la SPECT/CT permite una caracterización más exacta de los GC que incluye su tamaño, profundidad y localización anatómica, aunque algunos autores reiteran que esta técnica aplicable

a la estadificación axilar local, no sustituye *per se*, la decisión de BSCG o linfadenectomía axilar (10). Hay grupos de investigadores que mencionan la precisión anatómica de los ganglios extra-axilares, especialmente en la ubicación intercostal de los ganglios de la cadena mamaria interna, como de gran valor añadido a la BSGC y que sólo esta información justificaría la realización sistemática de la SPECT/CT (7). Debe recordarse que la variabilidad de la tasa de detección del drenaje a cadena mamaria interna en la literatura está entre el 5 y el 23% (8,11).

La identificación de GC intramamarios tiene una importancia clínica relevante, dado que la posible afectación metastásica se encuentra por encima del 9,8% de los cánceres de mama operables y esta se asocia a una mala evolución y disminución del tiempo libre de enfermedad (12). En nuestra serie, tanto la linfogammagrafía convencional como SPECT/CT identificó con claridad el drenaje a GC intramamarios en 2 casos.

Lerman y cols., al comparar la utilidad de la SPECT/CT y las imágenes planares en la localización preoperatoria del drenaje linfático en 157 pacientes con cáncer de mama, sugirieron que esta técnica tomográfica puede detectar ganglios captantes que la linfogammagrafía convencional no objetiva debido a la interferencia por el punto de inyección, generalmente llamado "el fenómeno *shine through*", así como la identificación superior de los ganglios paraesternales y la exclusión de los focos extralinfáticos captantes como falsos positivos (8). En este sentido se calcula que del 4 al 17% de focos captantes que se sospechaban como GC en imagen planar son clasificados como sitios sin captación ganglionar y catalogados como contaminación (13). En nuestro caso, sólo el 2,8% de los focos captantes fueron identificados como artefactos por contaminación, evitando así incisiones quirúrgicas innecesarias.

Un estudio español evidenció que la SPECT/CT ofrece además una buena concordancia con los hallazgos quirúrgicos (índice kappa de 0,91 frente al 0,57 de la gammagrafía), ofreciendo al cirujano una excelente herramienta de orientación anatómica en la búsqueda intraoperatoria del GC. Les interrogaron a los cirujanos sobre la utilidad de la técnica, considerando que la información aportada por el estudio facilitó la búsqueda del GC, permitiendo realizar incisiones más pequeñas y disminuir el tiempo quirúrgico en la disección de la axila (14).

Aunque en una reciente publicación algunos autores aconsejan la realización de SPECT/CT adicional a la linfogammagrafía convencional sólo en pacientes seleccionados con patrón de drenaje linfático inusual (extra-axilar), imágenes planares de difícil interpretación o sin visualización de focos captantes en la linfogammagrafía convencional, en muchos centros se ha implantado esta técnica en forma sistemática dado el aporte diagnóstico de la prueba. Igualmente, es conveniente considerar los posibles aspectos contradictorios de la tomografía, como son el mayor tiempo del estudio

y el aumento en los costes, cuyas desventajas pudieran obviarse dado los beneficios clínicos para el paciente (3).

Para continuar con el intento de mejorar la visualización y localización del GC, recientemente se ha publicado una revisión incluyendo 223 pacientes con cáncer de mama a los cuales se les realizó 3D-SPECT/CT objetivando una ubicación aún más clara preoperatoria (15), también implementado en pacientes con melanoma (16).

En conclusión, algunos autores sólo consideran indicada esta prueba complementaria cuando existe en la linfogammagrafía convencional un patrón de drenaje linfático inusual (extra-axilar), imágenes planares de difícil interpretación o sin visualización de focos captantes. Sin embargo, en muchos centros ya está protocolizado su uso sistemático. La SPECT/CT se puede considerar como una gran ayuda diagnóstica prequirúrgica dada su alta precisión, facilitando al grupo multidisciplinario involucrado en el manejo de los pacientes con carcinoma de mama, un mapeo del drenaje linfático más exacto y adecuado para la mejor exploración intraoperatoria del ganglio centinela.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 1955; 8: 776-8.
2. Husarik DB, Steinert HC. Single-photon emission computed tomography/computed tomography for sentinel node mapping in breast cancer. *Semin Nucl Med* 2007; 37: 29-33.
3. Van der Ploeg IM, Nieweg OE, Kroon BB, Rutgers EJ, Baas-Vrancan MJ, Vogel WV, et al. The yield of SPECT/CT for anatomical lymphatic mapping in patients with breast cancer. *Eur J Med Mol Imaging* 2009; 36: 903-9.
4. Van der Ploeg IM, Valdés Olmos RA, Kroon BB, Nieweg OE. The hybrid SPECT/CT as an additional lymphatic mapping tool in patients with breast cancer patients. *World J Surg* 2008; 32: 1930-4.
5. Schillaci O, Danielli R, Manni C, Simonetti G. Is SPECT/CT with a hybrid camera useful to improve scintigraphic imaging interpretation? *Nucl Med Commun* 2004; 25: 705-10.
6. Ishihara T, Kaguchi A, Matsushita S, Shiraiishi S, Tomiguchi S, Yamashita Y, et al. Management of sentinel lymph nodes in malignant skin tumours using dynamic lymphoscintigraphy and the single-photon-emission computed tomography/computed tomography combined system. *Int J Clin Oncol* 2006; 11: 214-20.
7. Van der Ploeg IM, Valdés Olmos RA, Kroon B, Rutgers EJ, Nieweg OE. The hidden sentinel node and SPECT/CT in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 6-11.
8. Lerman H, Metser U, Lievshitz G, Sperber F, Shneebaum S, Even-Sapir E. Lymphoscintigraphic sentinel node identification in patients with breast cancer: the role of SPECT-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 329-37.
9. Lerman H, Lievshitz G, Zak O, Metser U, Schneebaum S, Even-Sapir E. Improved sentinel node identification by SPECT/CT in overweight patients with breast cancer. *J Nucl Med* 2007; 48: 201-6.
10. Gallowitsch HJ, Kraschl P, Igerc I, Hussein T, Kresnik E, Mikosch P, et al. Sentinel node SPECT-CT in breast cancer. Can we expect any additional and clinically relevant information? *Nuklearmedizin* 2007; 46: 252-6.
11. Van de Ploeg IM, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Rutgers EJ, Kroon BB, Hoefnagel CA. The additional value of SPECT/CT in lymphatic mapping in breast cancer and melanoma. *J Nucl Med* 2007; 48: 1756-60.

12. Spillane AJ, Donnellan M, Matthews AR. Clinical significance of intramammary lymph nodes. *Breast* 1999; 8: 143-6.
13. Husarik DB, Steinert HC. Single-photon emission computed tomography/computed tomography for sentinel node mapping in breast cancer. *Semin Nucl Med* 2007; 37: 29-33.
14. Mucientes J, Farge L, Cardona J, Moreno A, Delgado-Bolton R, Izarduy L, et al. SPECT-TAC: una nueva herramienta para la localización del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. *Rev Esp Med Nucl* 2008; 27: 183-90.
15. Ibusuki M, Yamamoto Y, Kawasoe T, Shiraishi S, Tomiguchi S, Yamashita Y. Potential advantage of preoperative three-dimensional mapping of the sentinel nodes in breast cancer by hybrid single photon emission CT (SPECT)/CT system. *Surg Oncol* 2009 (In press).
16. Van de Ploeg IMC, Nieweg OE, Kroon BBR, Rutgers EJTh, Valdés Olmos RA. Three-dimensional anatomical visualization of sentinel nodes in breast cancer and melanoma using volume-rendering of fused SPECT/CT images. In: Van de Ploeg IMC. In search of the sentinel node. Amsterdam: GVO Drukkers & Vormgevers B.V.; 2009. p. 203-12.