

Técnicas de imagen para la valoración del estado ganglionar axilar en el cáncer de mama

A. Zornoza, L. Pina, J. Sola, F. Martínez-Regueira, G. Zornoza

Área de Patología Mamaria. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Correspondencia:

F. Martínez-Regueira

Área de patología mamaria. Clínica Universitaria

Avda. Pío XII, s/n. Pamplona

(mregueira@unav.es)

Resumen

El estado de los ganglios axilares es el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama, y el vaciamiento axilar el método estándar para su estadificación. Requiere de una cirugía radical que se acompaña de importantes problemas postoperatorios.

Los ganglios axilares pueden ser estudiados mediante distintas técnicas de imagen (ultrasonidos, mamografía, tomografía computarizada, resonancia magnética). En estas técnicas de imagen anatómica, los ganglios metastásicos aparecen densos, aumentados de tamaño o espiculados. La dificultad radica, no en la visualización de los ganglios, sino en la diferenciación de los que presentan afectación metastásica. Los estudios mediante radionucleidos y la tomografía por emisión de positrones aportan una información bioquímica, pero están limitados por su capacidad de resolución espacial.

Palabras clave: Carcinoma de mama. Ganglios axilares. Técnicas de imagen.

Summary

The axillary lymph node status is the most important prognostic factor in breast cancer, and the axillary dissection as the gold standard for staging. It requires radical surgery, which is accompanied by important postoperative problems.

Axillary lymph nodes can be imaged with a wide variety of available diagnostic radiological tests (ultrasonography, mammography, computed tomography and magnetic resonance imaging). In these anatomic imaging, the lymph nodes with metastatic disease appear dense, enlarged or spiculated. Difficulties arise, not in visualization of the axillary lymph nodes, but in reliably separating normal from those involved with metastatic disease.

Radionuclide studies and positron emission tomography provide biochemical information, but are limited by resolution constraints.

Key words: Breast cancer. Axillary lymph node. Image techniques.

Introducción

El conocimiento del estado ganglionar axilar es el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama (CM). El método universalmente admitido para conocer este estado axilar es su abordaje quirúrgico con posterior estudio morfológico ganglionar.

La progresiva mejoría en el diagnóstico del CM, como consecuencia de las campañas de diagnóstico precoz y la sensibilización de la población femenina en este tema, genera un notable incremento de los tumores diagnosticados en estadios más precoces. Como consecuencia aumenta la frecuencia de casos en los que tras el vaciamiento axilar, se comprueba la indemnidad ganglionar y por tanto lo innecesario de ese vaciamiento.

Aun cuando el procedimiento estándar para la valoración del estado ganglionar axilar en el CM ha sido el vaciamiento quirúrgico de la axila, este lleva aparejado un no despreciable índice de complicaciones y secuelas. Por ello, en la última década se ha estudiado el papel que distintas técnicas, menos agresivas, puedan tener en este estudio. Revisamos las técnicas de imagen, no quirúrgicas.

Técnicas de imagen

El examen físico mediante palpación de la axila había sido el complemento único para esta valoración. El alto índice de falsos negativos así como de falsos positivos resultante de esta exploración simple la hacen insuficiente, obligando al ensayo de otras modalidades técnicas que permitan conocer preoperatoriamente el estado axilar. Se han estudiado distintas técnicas de imagen para la valoración de la axila en pacientes portadoras de un CM:

- a. Técnicas con base anatómica:
 1. Mamografía
 2. Ecografía - Ultrasonografía (US)
 - Simple
 - Doppler
 - Con PAAF ecoguiada.
 3. Tomografía Axial Computada (TAC)
 4. Resonancia Magnética (RM)
- b. Técnicas con base bioquímica:
 1. Mamografía Isotópica.
 2. Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

Técnicas con base anatómica

Mamografía

La inclusión en el estudio mamográfico de una proyección Oblicua-Medio-Lateral (OML), permite la visión de la cola axilar de la mama y con ella la zona inferior del denominado Nivel I ganglionar axilar. Esta exploración tan solo permite la visualización de algunos ganglios, dependiendo de la técnica y de las características físicas de la paciente. A pesar de que sólo pueden ser visibles los ganglios situados en la mitad inferior del Nivel-I de la axila, debe recordarse que en más del 90% de los casos de afectación ganglionar, ésta se sitúa en ese citado Nivel-I^{1,2}.

Las características mamográficas de los ganglios axilares son inespecíficas: el ganglio normal/benigno, generalmente aparece iso/hipodenso en relación con el parénquima mamario, con hilio graso central (Figura 1).

Esta exploración carece de poder de discriminación entre la afectación tumoral y el aumento de tamaño inespecífico, siendo muy alto el índice de falsos negativos, que en la serie de *Kalisher*³ se cifra en un 37%. Sólo los ganglios muy aumentados de tamaño, especialmente si se muestran homogéneamente densos, y presentan bordes mal definidos o espiculados, podrán ser sugestivos de afectación tumoral secundaria⁴, hallazgo este último muy poco frecuente⁵. En opinión de *Dershaw*⁶, el tamaño ganglionar tiene escaso valor, ya que incluso los > 3 cm pueden presentar una gran infiltración grasa central. Por el contrario, un nódulo denso, con reemplazamiento de la grasa central, será sospechoso de infiltración tumoral, cualquiera que sea su tamaño⁷. La presencia de un ganglio con bordes espiculados, evidencia afectación tumoral extracapsular, con extensión a la grasa vecina⁶. De forma más excepcional pueden aparecer microcalcificaciones en el espesor del ganglio⁸; en estos casos debe descartarse el antecedente de la toma de sales de oro por procesos como la artritis reumatoide⁹.

Por otro lado, la presencia en una mamografía de ganglios de apariencia normal, o incluso no visibles, no excluye la posibilidad de afectación metastásica axilar, ya que una afectación metastásica de unos pocos milímetros, puede muy bien no alterar la morfología radiológica de un ganglio.

Ecografía

Se ha analizado la utilidad de los Ultrasonidos (U.S.) en la valoración del estado ganglionar en el CM, tanto a nivel axilar como de la cadena mamaria interna y supraclavicular. *Bruneton*¹⁰ en 1989 comparó los hallazgos entre el examen clínico de la axila y el estudio mediante U.S., observando que la sensibilidad del examen físico fue del 45,4%, frente al 72,7% con los U.S., valores estos similares a los referidos por otros autores¹¹. *Vaidya*¹² señala que los US pueden ser una ayuda fundamental al examen clínico para la determinación del estado ganglionar axilar: la sensibilidad que era del 58% para el examen físico, llegó al 82% cuando se le asoció los US, alcanzando el 91% en mujeres jóvenes (<45 años).

El principal obstáculo para la detección axilar mediante US, puede ser la semejanza ecogénica entre los ganglios normales y la grasa circundante. Los ganglios normales, aparecen como una imagen oval, bien definida, hipocóica, con un área central ecogénica correspondiente al hilio (Figura 2). Cuando el ganglio está reemplazado por grasa, no es posible diferenciarlo de la grasa circundante. Este contenido graso es muy escaso en

Figura 1. Mamografía (Proyección axilar). Patrón inespecífico, indiferenciable. Ganglio Aumentado de tamaño; Homogéneamente denso; Mal definido o espiculado

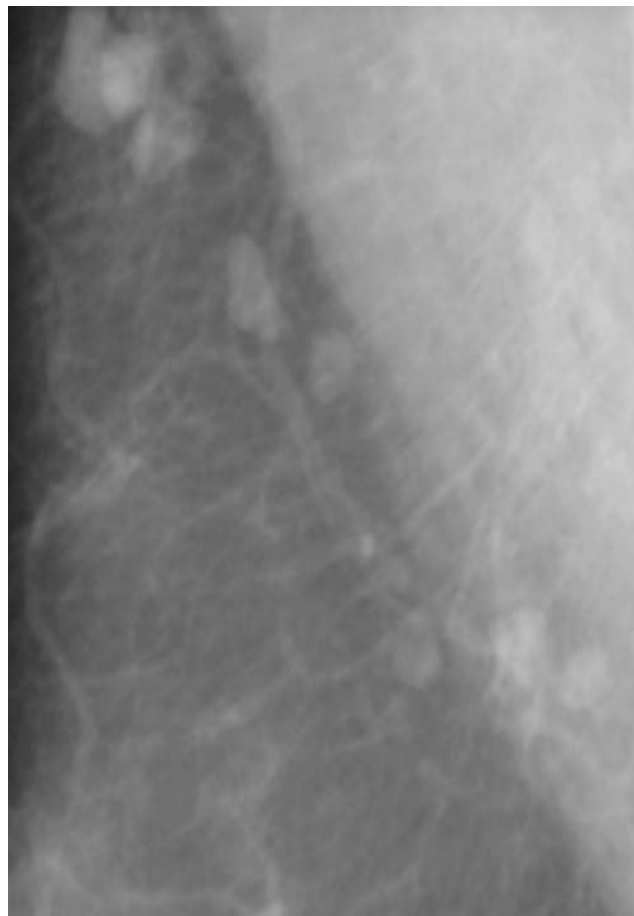
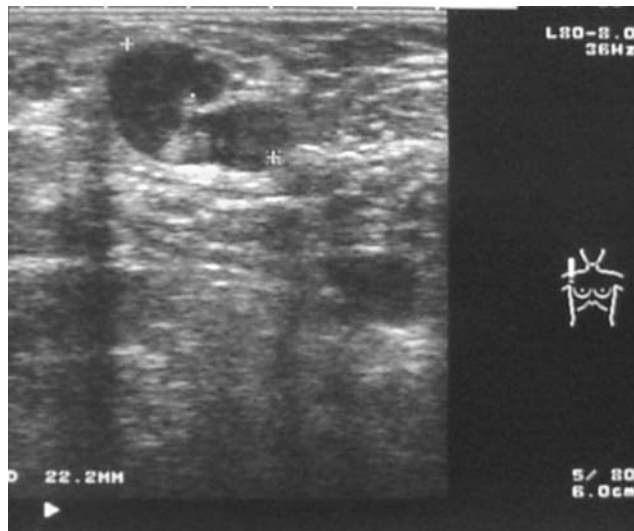


Figura 2. Valoración del estado axilar. Ecografía



Forma redondeada, irregular. Eco-heterogéneo, áreas hipocóicas. Posible ausencia de la imagen hilar

los ganglios apicales axilares, supraclaviculares y de cadena mamaria interna¹³, haciéndose de esta forma más fácilmente identificables.

Para la detección de estos aspectos ecográficos, se requiere la utilización de transductores de alta frecuencia, habitualmente 10 MHz.

Lanfranchi¹⁴ refiere como características de afectación metastásica ganglionar, la observación de un nódulo redondeado o irregular, con ecoestructura heterogénea y áreas hipocóicas, con ausencia parcial o completa de la imagen hilar, así como una hipertrofia cortical excéntrica (> 2 mm de espesor). Bruneton¹⁰ consideró como patológicos los ganglios ≥ 5 mm, obteniendo con este criterio una sensibilidad y especificidad del 72,7% y 97,3% respectivamente. De cualquier forma, depósitos tumorales < 5 mm, pasarán habitualmente inadvertidos¹⁵.

En la revisión que sobre el tema efectúa Lernevall¹⁶, refiere una sensibilidad del 68,2%-92% y una especificidad del 90%-100%.

Por otro lado, los US permiten su utilización como guía para la punción ganglionar (PAAF). Con esta técnica en el caso de carcinomas con ganglios axilares palpables, Bonnena¹⁷ refiere una sensibilidad del 80%, con especificidad del 100%, siendo en opinión de Lernevall¹⁶ la técnica de elección en estos casos. Hallazgos similares describe Krishnamurthy¹⁸ en un estudio sobre 103 casos, con una sensibilidad del 86,4% y una especificidad del 100%; no obstante, la probabilidad de detección de un ganglio con una afectación tumoral < 0,5 cm descendió al 44%. La PAAF ecoguiada alcanza gran valor (sensibilidad y especificidad del 100%) en el caso de los carcinomas localmente avanzados¹⁹.

La aparición de neovascularización es un hecho fundamental para el crecimiento tumoral, y este flujo sanguíneo puede ser estudiado mediante U.S. Doppler-color. Dixon²⁰ refiere con esta técnica una sensibilidad del 75% y una especificidad del 100% en la valoración del estado ganglionar axilar. Los prometedores resultados iniciales de este y otros autores²¹, especialmente la alta especificidad, no se han confirmado en estudios posteriores. Couto²² en una corta serie, observa una sensibilidad del 90% con una especificidad del 60,8%, y Lernevall¹⁶, señala la alta inespecificidad de esta señal. Por otro lado Yang²³ señala que las ventajas aportadas por el Doppler en el caso de los ganglios palpables, no se observan en las axilas con ganglios no palpables.

Motomura²⁴ analiza una serie de 60 casos en los que tras la inyección de ^{99m}Tc y detección mediante sonda Neoprobe[®] de un punto caliente a nivel axilar (ganglio centinela), éste es estudiado por U.S. Consideraron como benignos aquellos ganglios no visualizados, así como los que aparecieron como nódulos homogéneos e hiperecogénicos; y como malignos, los nódulos heterogéneos e hipocogénicos. Con esta metodología observaron una sensibilidad del 50% en la detección del G.C., que ascendió al 78,5% si en el curso de la ecografía se asociaba la práctica de una PAAF.

Tomografía axial computarizada (TAC)

Esta técnica parece debe ser superior a la mamografía en la detección de adenopatías, dada su capacidad de visualizar en sucesivos cortes tomográficos los tres niveles axilares.

Clásicamente y en cualquier localización topográfica, en la TAC se ha utilizado el tamaño ganglionar como criterio para la valoración de su estado, usándose 1 cm como medida dife-

rencial. En referencia al CM, March²⁵, tomando también como cut-off diferencial 1 cm, describe una sensibilidad del 50% y una especificidad del 75%, valores similares al 65% y 73,5% descritos por Lluch²⁶. No es pues el tamaño ganglionar por sí solo, un factor fiable para la definición del estado axilar. No obstante, para Tohnosu²⁷ la TAC supera la sensibilidad de los US (81,8% y 72,7% respectivamente) en la detección de la afectación metastásica axilar, hallazgo confirmado por Vaidya¹².

Resonancia magnética (RM)

El desarrollo tecnológico de los equipos de RM, unido a los avances en el diseño de los nuevos medios de contraste, ha permitido consolidar a esta técnica diagnóstica en múltiples procesos, entre ellos en el diagnóstico de algunos procesos mamarios, en base a la particularidad de realce que presenta el CM tras la administración de contraste de Gadolinio, hallazgo este en íntima relación con la angiogénesis tumoral.

El empleo de la RM en el estudio de pacientes con afectación axilar metastásica, y examen físico y mamografía normales, ha demostrado su utilidad; en la revisión efectuada por Orel²⁸, en esta situación, refiere la detección del CM en el 75-86% de los casos.

La experiencia con esta técnica para la valoración preoperatoria de la axila en el CM es muy limitada. Yoshimura²⁹ en un estudio sobre 202 CM, describe una sensibilidad del 79% y una especificidad del 93% en la detección de la afectación axilar, utilizando como criterios de sospecha el tamaño ganglionar (>1 cm), y la hipertrofia cortical excéntrica, hallazgo este último en opinión del autor, específico de la afectación ganglionar tumoral. Kvistad³⁰ sobre 65 CM, analiza el tamaño, realce con contraste y la morfología de los ganglios axilares, obteniendo un diagnóstico correcto en 57 de los 65 casos, con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 90% en la valoración del estado ganglionar axilar. Muntaz³¹ sobre 75 casos, refiere una sensibilidad del 90% y una especificidad del 82%, comparadas con el 53% y 46% para los mismos parámetros obtenidos mediante el examen físico axilar.

Aun cuando el medio de contraste habitual es el Gadolinio, se estudian nuevos productos que permitan una intensificación del contraste, como el óxido de hierro. Con esta metodología Michel³² en un estudio sobre 20 casos, refiere una sensibilidad del 82%, con especificidad del 100% en la detección del estado ganglionar; no obstante el autor señala que esta modalidad técnica no excluye la utilización del Gadolinio en el examen de la mama, y debe valorarse únicamente como complemento de aquel.

Puede concluirse que tanto la mamografía, como los US y la TAC no proporcionan una información (Sensibilidad) suficiente del estado histológico axilar. La RM puede mejorar estos resultados, pero mantiene una sensibilidad que siendo válida como exploración complementaria, tampoco permite prescindir de la cirugía axilar. De cualquier forma son exploraciones cuya complementariedad no puede olvidarse ya que pueden aportar información, en muchos casos fiable.

Técnicas con base bioquímica

En la última década se han estudiado técnicas de Medicina Nuclear con bases bioquímicas, para el diagnóstico oncológico. En referencia al CM pueden citarse la Gammagrafía mamaria y la Tomografía por Emisión de Positrones.

Mamografía isotópica

El ^{99m}Tc -Sestamibi (2-metoxi-isobutil-isonitrilo) es un trazador que penetra en la célula y se concentra a nivel mitocondrial, tanto más cuanto más abundantes sean éstas, de ahí su interés en el estudio de tumores, entre ellos el CM (Figura 3).

Existe menos experiencia en la valoración de su papel en la detección de las metástasis ganglionares (Tabla 1). En la revisión que sobre el tema efectúa Lumachi³², encuentra valores de sensibilidad que oscilan entre 72-100%, y una especificidad entre 64-100%, (valores medios del 81% y 91% respectivamente). El propio autor y sobre su experiencia en 201 casos de CM, describe una sensibilidad del 82,3% con una especificidad del 94,1%, advirtiendo no obstante, que esa sensibilidad descendió al 69,7% en el grupo de pacientes con una afectación metastásica de < 3 ganglios axilares. Resultados similares son descritos por Nishiyama³³, que encuentra una sensibilidad del 72,7%, advirtiendo que los casos falso negativo correspondieron a ganglios menores de 10 mm.

Esta sensibilidad parece puede mejorarse cuando se realizan cortes tomográficos. En este sentido Spanu³⁴ sobre 173 CM estudiados mediante técnica de ^{99m}Tc -SPET observó una sensibilidad en la detección de las metástasis axilares del 93%, que llega al 100% cuando se analizaron los casos con ganglios palpables, frente el 90,5% en los casos en que estos no eran palpables. La especificidad fue del 91%, similar a la referida por Lumachi³², valores que pueden hacer de esta técnica una ayuda complementaria de interés en la valoración del estado axilar.

Tomografía por emisión de positrones (PET)

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es una técnica que permite detectar y cuantificar la distribución en el organismo de un emisor de positrones, tras la inyección de un radionúclido de síntesis.

Es una técnica de imagen que permite la caracterización funcional-metabólica de los tejidos y muy especialmente de los tumores, merced al conocido incremento de la actividad metabólica de las células tumorales. Este incremento del consumo de glucosa por las células tumorales, ha llevado a la utilización de la 18-Fluorodeoxiglucosa (^{18}F FDG) como trazador de elección en el estudio de los tumores.

Su interés en la oncología clínica se ha demostrado en una gran variedad de estudios y sobre distintos tumores: melanoma, carcinomas de pulmón, ovario, colon, linfomas etc., y tanto sobre el tumor primario como en sus metástasis. Desde la primera referencia de Kubota³⁴ sobre el papel de la PET en el diagnóstico del CM, han sido múltiples las publicaciones sobre el valor de esta técnica.

Respecto de la valoración que con ella puede establecerse sobre el estado ganglionar axilar, en la revisión que efectuamos sobre el tema³⁵, en la bibliografía se presentan cifras de sensibilidad entre el 80% y el 100%, con una especificidad del 90-100%. En el estudio citado, y sobre 100 CM, en pacientes con axila clínicamente no sospechosa, se observaron unos valores de sensibilidad y especificidad del 90% y 100% respectivamente. Por otro lado en esta serie, el hallazgo de siete casos con captación patológica a nivel de cadena mamaria interna, parece confirmar esta capacidad para la detección de la afectación ganglionar metastásica. Los casos falso-negativo coincidieron

Figura 3. Mamografía isotópica

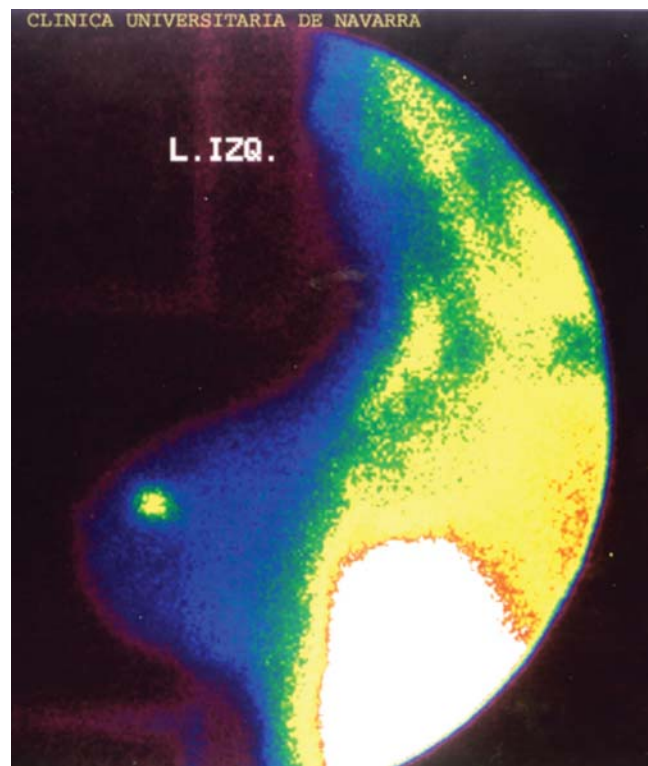


Tabla 1. Mamografía isotópica

Autor	Nº	Sensibilidad	Especificidad
Arsalan - 1999	105	68	93
Ortapamuk - 1999	128	72	100
Lumachi - 2001	180	82,3	94,1
Vazquez - 2001	120	41	98

con axilas en las que se confirmó escasa afectación tumoral (preferentemente un solo ganglio) y siempre en casos en los que el tumor primario, a nivel mamario, mostró un muy bajo índice de captación de FDG.

Como la anterior, basa su capacidad de detección en la mayor actividad metabólica presente en el foco tumoral. Este hecho justifica los verdaderos positivos, pero también los falso negativos, ya que aquellos tumores de baja celularidad, baja actividad proliferativa, o pequeño tamaño, pueden pasar inadvertidos, dada la limitación actual de los tomógrafos en su resolución espacial.

Como conclusión puede decirse que en el momento actual no existe una técnica con fiabilidad suficiente para suplir al estudio microscópico de los ganglios axilares. Por su sensibilidad y especificidad, la PET puede ser de gran ayuda (Figura 1); pero dada la existencia de un 10-15% de falso-negativos, los casos en que la PET no identifique afectación axilar deberán ser complementados con el estudio de ganglio centinela³⁵.

Bibliografía

1. Krag DN, Weaver DL, Ashikaga T, *et al.* The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339:941-6.
2. Hil ADK, Tran KN, Akhurst T, *et al.* Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999; 229:528-32.
3. Kalisher L, Chu AM, Peyster RG. Clinicopathological correlation of xeroradiography in determining involvement of metastatic axillary nodes in female breast cancer. *Radiology* 1976;121: 333-5.
4. Walsh R, Kornguth PJ, Bentley R, De Long DM. Axillary lymph nodes: mammographic, pathologic and clinical correlation. *AJR* 1997;168:33-8.
5. Venta LA. Evaluation of axillary node status with imaging modalities. *Sem Breast Dis* 1998;3:134-40.
6. Dershaw DD, Selland D-LG, Tan LK, *et al.* Spiculated axillary adenopathy. *Radiology* 1996;201:439-42.
7. Zornoza A. *Valor de la PET- ¹⁸FDG en el estadiaje del cáncer de mama.* Tesis Doctoral. Facultad de Medicina Universidad de Navarra, 2000.
8. Dunnington GL, Pearce J, Sherrod A, Cote R. Breast carcinoma presenting as mammographic microcalcifications in axillary lymph nodes. *Breast Dis* 1995;8:193-8.
9. Bruwer A, Nelson GW, Spark RP. Punctate intranodal gold deposits simulating microcalcifications on mammograms. *Radiology* 1987;163:87-8.
10. Bruneton JN, Caramella E, Hery M, *et al.* Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with US. *Radiology* 1986;158:325-6
11. Pamilo M, Soiva M, Lavast E. Real-time ultrasound, axillary mammography and clinic al examination in the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer patients. *J Ultrasound Med* 1989;8:115-20.
12. Vaidya JS, Vyas JJ, Thakur MH, Khandelwal KC, Mittra I. Role of ultrasonography to detect axillary node involvement in operable breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996;22:140-3.
13. Fornage BD. Ultrasound of the breast. *Ultrasound* 1993;11:1-39.
14. Lanfranchi ME. Breast Ultrasound. Madrid: Ed. Marban S.L, 1998.
15. Newman LA, Kuerer HM, Fornage B, *et al.* Adverse prognostic significance of infraclavicular lymph nodes detected by ultrasonography in patients with locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 2001;181:313-8.
16. Lernevall A. Imaging of axillary lymph nodes. *Acta Oncol* 2000; 39:277-81.
17. Bonnena J, Van Geel AN, Van Oijen B, *et al.* Ultrasound-guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients: new diagnostic method. *World J Surg* 1997;21:270-4.
18. Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG, *et al.* Role of ultrasound-guide fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer* 2002;95:982-8.
19. Oruwari J, Chung M, Koelliker S, Steinhoff M, Cady B. Axillary staging using ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 2002;184:307.
20. Dixon JM, Walsh J, Paterson D, Chetty U. Colour Doppler ultrasonography studies of benign and malignant breast lesions. *Br J Surg* 1992;79:259-60.
21. Walsh J, Dixon JM, Paterson D, Chetty U. Colour Doppler studies of axillary nodes in patients with breast cancer. *Br J Radiol* 1992;65(Supl):142.
22. Couto D, Dias M, Gonzalo M, De Oliveira C.F. Diagnostic value of ultrasound and color doppler in identifying axillary lymph node metastases in patients with breast cancer: preliminary results. *Rev Oncol* 2002;4 Supll 2:36-8.
23. Yang VT, Chang J, Metreweli C. Patients with breast cancer: differences in color Doppler flow and gray-scale US features of benign and malignant axillary lymph nodes. *Radiology* 2000; 215:568-73.
24. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, *et al.* Gamma probe and ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *EJSO* 2001;27:141-5.
25. March DE, Wechsler RJ, Kurtz AB, Rosenberg AL, Needleman L. CT-pathologic of axillary lymph nodes in breast carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:440-4.
26. Lluch A, Cervantes A, Pardo JD. *et al.* Assesment of primary tumor and axillary involvement in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. A comparison of clinical examination, mammography, ultrasonography and CT-scan- *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 1995;14:A240
27. Tohnosu N, Okuyama K, Koide Y, *et al.* A comparison between ultrasonography and mammography computed tomography and digital subtraction angiography for the detection of breast cancer. *Surg Today* 1993;23:704-10.
28. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for detection, diagnosis and staging of breast cancer. *Radiology* 2001;2290:13-30.
29. Yoshimura G, Sakurai T, Oura S. Evaluation of axillary lymph node status in breast cancer with MRI. *Breast Cancer* 1999;6: 249-58.
30. Kvistad Ka, Rydland J, Smethurst HB, *et al.* Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2000;10:1461-71.
31. Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T, *et al.* Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. *AJR* 1997;169:417-24.
32. Lumachi F, Ferreti G, Povolato M, *et al.* Usefulness of 99m-Tc-sestamibi scintimammography in suspected breast cancer and in axillary node metastases detection. *AJSO* 2001;27:256-9.
32. Miche CA, Keller TM, Frohlich M, *et al.* Preoperative breast cancer staging: MR imaging of the axilla with ultrasmall super-paramagnetic iron oxide enhancement. *Radiology* 2002;225: 527-36.
33. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Ono Y, *et al.* Comparative evaluation of 99mTc-MIBI and 99mTc-HMDP scintigraphy for the diagnosis of breast cancer and its axillary metastases. *Europ J Nucl Med* 2001;28:522-8.
34. Spanu A, Dettori G, Nuvoli S, *et al.* 99mTc-tetrafosmin Pinhole-SPECT in the detection of both primary breast cancer and axillary lymph node metastases. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1781-94.
35. Kubota K, Matsuzwana T, Amemiya A, *et al.* Imaging of breast cancer with (18F) fluorodeoxyglucose and Positron Emisión Tomography. *J Comp Assit Tomog* 1989;13:1097-8.
35. Zornoza A, M-Regueira F, Rotellar F, R-Spiteri N, Zornoza G. Valoración de la tomografía por emisión de positrones (PET-¹⁸FDG) en la estadificación del cáncer de mama. *Rev Senología Pat Mam* 2001;14:135-44.