

E. Aguilar,
J. L. Carreras,
E. Meroño,
A. Aguilar

Tecnecio MIBI y patología mamaria. Su utilidad en el diagnóstico*

Tcnetium MIBI and breast pathology

SUMMARY

^{99m}Tc MIBI (Tc 99 metastable methoxy-isobutyl-isonitrile) is a lipophilic cation mainly used in heart disease identification. Recently it has been used for detection of benign and malignant breast lesions. Surgeons of breast diseases unities make a big number of biopsies, most of them may be avoided if we could have more precise diagnostic methods than now. With this aim we have used the Tc MIBI scintimamography to study 135 focal lesions, all of them biopsied surgically and with histological study after. All of them were studied with planar scintigraphy in different positions according to the situation of the lesion into the breast; 71 were malignant and 64 of benign etiology. General trial sensibility and specificity were 84.5% and 78.5% respectively. When architectural distortions, smaller than 2 cm mammographic tumors, and isolated microcalcifications cases were eliminated of the study group (n = 71), sensibility rised to 97.37% and specificity decreased to 63.64%. Predictive positive value was 75.5% and predictive negative value 95.45%. We conclude that the ^{99m}Tc MIBI study of breast focal lessions is an effective diagnostic method to decrease the number of breast biopsies.

Hospital Universitario
de San Carlos. Madrid.

Correspondencia:
E. Aguilar.
Servicio de Obstetricia y
Ginecología (Prof. Escudero).
Hospital Universitario San Carlos.
Martín Lagos, s/n.
28040 Madrid.

Palabras clave

Patología mamaria, Diagnóstico, Biopsias, Mama.

Key words

Breast pathology, Diagnostic, Biopsies, Breast.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama supone la primera causa de muerte por cáncer en la mujer española¹. En nuestro país una de cada 20 mujeres desarrollará un tumor maligno mamario antes de cumplir los 70 años. Su incidencia se encuentra entre el 40 y 75 por 100.000.²⁻⁴ En los últimos años tanto ésta como la mortalidad ha ido incrementándose en todos los grupos de edad.⁵

El desconocimiento de su etiología hace imposible una prevención primaria, por lo que es necesario un diagnóstico precoz.

Juegan en ello un papel importante las técnicas de imagen, entre las que destaca la mamografía por su alta sensibilidad, aunque con ciertas limitaciones como su baja especificidad y valor predictivo positivo. Esto obliga a la realización de numerosas biopsias de tumores finalmente benignos que podrían ser evitadas con técnicas más específicas. En este sentido se ha utilizado la gammagrafía con diferentes radiofármacos con resultados poco alentadores. La gammagrafía con ^{99m}Tc MIBI parece jugar un papel importante en la clasificación de lesiones mamarias benignas y malignas.

* Para la realización de este trabajo de investigación se ha dispuesto de una beca de la Comunidad Autónoma de Madrid, hecho que ha facilitado su finalización

El ^{99m}Tc MIBI es un catión lipofílico usado en un primer momento como isótopo para determinar la viabilidad del tejido cardíaco. Posteriormente se demostró que algunos tumores malignos captaban dicho radiotrazador⁶⁻⁸. Fueron Campeau et al⁹ los primeros en publicar la detección de un tumor mamario con MIBI. El hallazgo al igual que otros más recientes¹⁰ se realizó de forma casual en un estudio de perfusión miocárdica.

Comparado con otros radiofármacos, el MIBI ofrece varias ventajas, entre las que cabe destacar una energía gamma de emisión próxima al ideal (140 Kev),¹¹ alto flujo de fotones, espectro de emisión favorable, elevada actividad específica (10^9 Ci/mol),¹² baja atenuación, buena resolución espacial, semiperíodo corto (6,02 horas), aclaramiento rápido, bajos niveles de unión inespecífica, metabolismo favorable del compuesto, posibilidad de realizar imágenes tempranas con una señal biológica elevada y bajo coste.¹³⁻¹⁶

El mecanismo de captación del MIBI por las células tumorales no puede explicarse únicamente por sus características lipofílicas y su carga catiónica. Fundamentalmente es debido al potencial transmembrana mitocondrial y citoplasmática elevado en las células tumorales.¹⁷⁻²¹

El MIBI tras su inyección intravenosa se distribuye de forma proporcional al gasto cardíaco. La captación del radiofármaco por las células tumorales depende de la concentración del fármaco a dicho nivel.²²⁻²⁴

El radiotrazador se encuentra en mayor proporción en hígado y vesícula. El corazón al igual que el bazo son órganos que también captan gran cantidad de MIBI.

Su excreción se realiza fundamentalmente por la vesícula biliar y en menor proporción por vía urinaria.^{11, 25}

Su acúmulo en el corazón dificulta la identificación de lesiones en la mama izquierda en las imágenes planares en proyección anteroposterior. En mamas voluminosas puede ocurrir lo mismo debido a la captación importante de bazo e hígado. En las proyecciones laterales no suele existir este tipo de problemas.

La mayoría de los estudios con radiofármacos, al igual que el nuestro, han utilizado gammacámaras de campo grande²⁶ de 40 cm de diámetro. En la minoría se han usado gammacámaras de campo pequeño de 22 cm de diámetro, lo que facilita la posibilidad de realizar proyecciones craneocaudales comparables con la mamografía, pero que pueden

llevar a confusiones por la mayor actividad de fondo en ambas mamas debido al hígado y al corazón.²⁶

Los pacientes se estudiaron con dos gammacámaras diferentes tipo Anger (Siemens Orbiter y Elscint SP6/HR) con colimadores de baja energía y alta resolución.

La inyección del compuesto se realiza en el brazo opuesto a la mama patológica para evitar falsas imágenes debidas a extravasación.

Se suelen realizar al menos dos proyecciones de cada mama, una anteroposterior y otra lateral u oblicua. Para la primera, la paciente es colocada en bipedestación frente a la gammacámara o en decúbito supino.

Para la realización de la segunda proyección existen diferentes criterios según autores. Así, Khalkhali et al²⁷⁻³⁰ creen que la mejor forma de obtener esta proyección es con la paciente en decúbito prono sobre una tabla especial con dos muescas laterales por las cuales protuye la mama, la cual queda alejada de planos profundos.

Mulero et al³¹ proponen la proyección lateral con la paciente en genuflexión en pacientes con mamas pequeñas. Esta posición se parece a dos de las utilizadas por nosotros, concretamente a la posición de bipedestación inclinada hacia delante y a la de decúbito lateral semipronación.

La adquisición de imágenes en decúbito prono con la tabla apropiada ofrece la ventaja de ser comparables con las imágenes laterales mamográficas y además poseer una situación espacial constante.

En nuestros primeros estudios se realizaban imágenes precoces y tardías para evaluar la detección tumoral en ambos períodos de tiempo. Según los diferentes trabajos no es necesario realizar imágenes tardías con ^{99m}Tc MIBI.³²⁻³⁷

La técnica de SPECT (*single photon emission computed tomography*) ha sido usada ampliamente en medicina nuclear, especialmente en los últimos años, para la detección tumoral. Se han utilizado estudios comparativos entre la SPECT y técnicas planares con diferentes radiotrazadores. Los resultados son contradictorios, aunque la mayoría de los estudios referentes al Tc MIBI concluyen que la SPECT no mejora a la técnica planar en la detección de lesiones mamarias, aunque sí lo hace en las metástasis ganglionares axilares.

El objetivo de este trabajo fue la valoración de la capacidad de diferenciación entre lesiones benignas

y malignas de la gammagrafía con ^{99m}Tc MIBI con el fin de determinar la posibilidad de reducir el número de indicaciones de biopsia mamaria. Se valoró en primer lugar con carácter global y posteriormente eliminando grupos de pacientes con ciertas características mamográficas para definir el grupo de aquellos que podrían beneficiarse del uso de la presente técnica.

MATERIAL Y MÉTODOS

La muestra estudiada estaba compuesta por un total de 148 mujeres, de la que fueron excluidas 17 por falta de datos esenciales, problemas técnicos, tratamientos previos que interferían con la calidad de la gammagrafía, etc.

La edad de las pacientes estuvo comprendida entre 15 y 84 años, con una media de 50,2 (DE: 14,71).

En las pacientes con patología benigna osciló entre 15 y 74 años, con una media de 45,4 años (DE: 14,77). En los casos malignos fluctuó entre 28 y 84 años, con una media de 54,52 años (DE: 13,35), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,00$).

Las 131 mujeres del estudio presentaban 135 lesiones; 71 malignas y 64 benignas.

De las pacientes finalmente incluidas en el trabajo se recogen datos clínicos, mamográficos o ecográficos indicativos de patología.

Los casos de la muestra fueron sometidos a exploración clínica, exploración radiológica y otras pruebas complementarias (ecografía, RMN, PET y/o PAAF).

Mamografía

Se realizaron dos proyecciones de ambas mamas: craneocaudal y lateral u oblicua.

En 11 mujeres únicamente se realizó ecografía como método de imagen para el diagnóstico debido a que eran pacientes jóvenes en las cuales la mamografía hubiera aportado pocos datos.

Ecografía

Se realizó ecografía mamaria complementaria en 59 pacientes (44%).

En 30 se hicieron estudios con ultrasonidos de alta resolución y Doppler color con un equipo provisto de una sonda lineal de 7,5 MHz.

PET (*positron emission tomography*)

En alguna paciente tuvimos la oportunidad de realizar exploraciones con PET con ^{18}F -2-deoxi-D-glucosa.

En un futuro no muy lejano esta técnica puede constituir un método de interés en la oncología clínica.

Todas las pacientes fueron sometidas posteriormente a biopsia a excepción de una de ellas a la que se realizó punción-aspiración con aguja fina.

En los datos anatomopatológicos hicimos constar el tipo de tumor, tamaño, multifocalidad, grado de malignidad, número de ganglios aislados y cuántos estaban afectados, receptores hormonales de estrógenos y progesterona y antígeno Ki67.

Se administró a cada paciente una dosis de 20 mCi por vía intravenosa en el brazo contrario a la mama patológica, seguido de lavado con suero salino.

Posición y proyecciones

Se obtuvieron proyecciones anteriores y laterales u oblicuas de la mama.

Para la proyección anterior la paciente se situó en bipedestación frente a la gammacámara con los brazos elevados.

En el caso de la proyección lateral la posición de la paciente fue variable dependiendo de la localización del tumor: decúbito lateral en semipronación (la paciente acercaba el plano más alejado de la camilla a ésta para que la mama a explorar quedara péndula y no se superpusiera con la imagen que provenía de la otra mama), bipedestación inclinada hacia delante (al igual que la anterior con el fin de separar la glándula mamaria de la pared costal) o bipedestación lateral con el brazo situado más cerca de la gammacámara elevado por encima de la cabeza.

Duración de la exploración

La adquisición de las imágenes comenzó entre 5-10 minutos tras la inyección del isótopo. El tiempo utilizado en cada exploración dependía de la dificul-

tad de localizar la posible lesión y del número de proyecciones realizadas según cada caso individual (varió entre 15 y 40 minutos).

Al comienzo de nuestro estudio el tiempo consumido con cada paciente era mayor debido a que se realizaban imágenes precoces (10 minutos postinyección) y tardías (60 minutos postinyección).

En cada proyección se utilizaban el tiempo necesario para alcanzar 1.500.000 cuentas.

Interpretación de las imágenes

Las imágenes gammagráficas fueron interpretadas por dos especialistas en medicina nuclear. En caso de duda o discrepancia un tercero definió el diagnóstico gammagráfico.

Se consideró una imagen positiva aquella que mostraba una zona de hipercaptación mayor que el tejido circundante (Fig. 1).



Fig. 1. Imagen positiva. Zona de hipercaptación mayor que el tejido circundante. Proyección anterior. Paciente de 48 años. Carcinoma ductal invasivo.

En el momento de la interpretación de las imágenes se conocían la historia clínica y la mamografía o ecografía.

Estudio epidemiológico y estadístico

Se ha realizado un estudio de serie de casos retrospectivos de mujeres con patología mamaria intervenidas en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de San Carlos.

Las variables epidemiológicas analizadas fueron edad, edad de la menarquía y de la menopausia, paridad, edad del primer parto, lactancia, antecedentes familiares y personales de patología mamaria, mama afectada por la patología (derecha y/o izquierda) y cuadrante, tiempo de evolución del síntoma y signos (no se detalla cada uno de los resultados debido a su gran extensión, únicamente se exponen los más relevantes).

La descripción de las variables cualitativas se presenta con su distribución de frecuencias. La relación estadística se evaluó mediante el test de la Chi cuadrado (χ^2) o test exacto de Fisher. Se calculó para variables ordinales el χ^2 de tendencia lineal de proporciones.

Las variables cuantitativas se resumen en su media, mediana y/o moda y desviación estándar (DE).

Se ha determinado la validez de criterio de la gammagrafía mamaria con MIBI en la valoración de patología maligna o benigna frente a la prueba de oro: diagnóstico anatomopatológico.

Se han estudiado los siguientes indicadores:

- Sensibilidad (S).
- Especificidad (E).
- Valor predictivo positivo (VPP).
- Valor predictivo negativo (VPN).
- Concordancia global u observada.
- Razón postprueba positiva y negativa.

Se han calculado sus intervalos de confianza al 95%. En los contrastes de hipótesis se rechaza la hipótesis nula con $p < 0,05$.

La base de datos utilizada fue dBase para Windows (versión 5.0).

El estudio estadístico se efectuó mediante el programa informático SSPS (Statistical Package for the Social Sciences) para Windows (versión 7.0).

2



3



Figs. 2 y 3. Proyecciones anterior y lateral derecha. Área hipercaptante en paciente de 73 años con carcinoma invasor.

RESULTADOS

La gammagrafía con MIBI presenta una alta sensibilidad, siendo más acusada en los tumores palpables (Figs. 2 y 3).

De forma similar al resto de los trabajos publicados hemos obtenido una sensibilidad global de 84,5% (60/69), cifra que asciende al 91,8% (45/49) si consideramos únicamente los tumores palpables y al 100% (28/28) en tumores palpables mayores de 2 cm.

Los falsos negativos fueron nueve carcinomas ductales invasores (81,8%) y dos carcinomas lobulillares invasores (18,2%). La mayoría de dichos tumores estuvieron representados en la mamografía como microcalcificaciones y/o distorsión sin ningún

otro hallazgo destacable. Hubo tres casos en los que se apreciaba un nódulo, siendo siempre inferior o igual a 1,5 cm. En un porcentaje superior al 50% fueron tumores no palpables.

La especificidad fue de 78,5%. Hubo 14 pacientes con resultados falsos positivos debido a 11 fibroadenomas (78,6%), dos tumores filodes benignos y un resultado anatomopatológico de tejido fibroso. Ésta se redujo al 65,8% (25/38) en tumores palpables y al 65,4% (17/26) en tumores palpables mayores de 2 cm (Fig. 4).

Todos los falsos positivos fueron debidos a tumores palpables, habitualmente de grandes dimensiones. Es destacable que la mayoría de ellos son fibroadenomas de gran tamaño en mujeres jóvenes, en los que probablemente existe un metabolismo elevado,

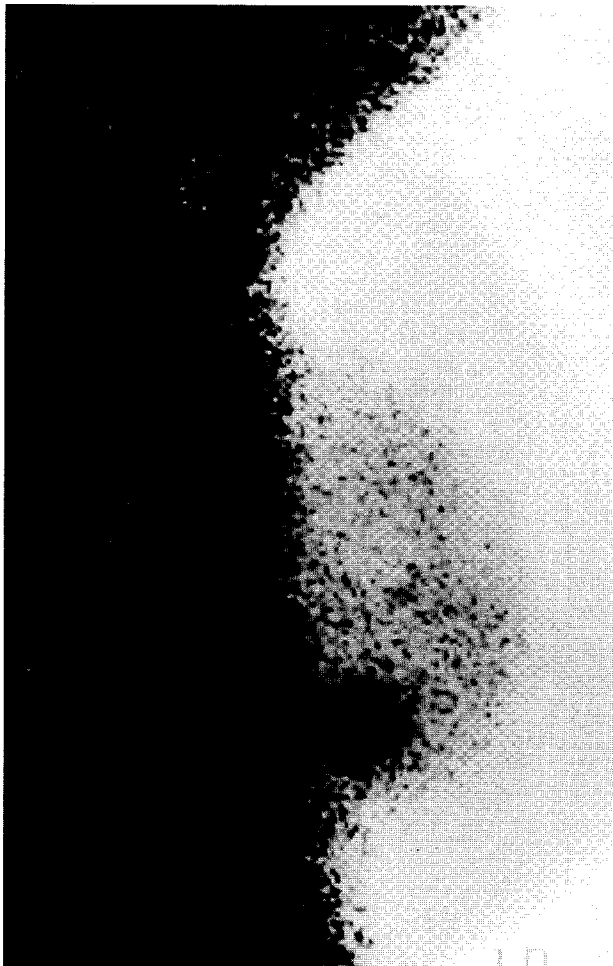


Fig. 4. Imagen positiva. Proyección lateral derecha. Paciente de 78 años. Carcinoma ductal invasor.

siendo éste el motivo de su captación de MIBI. Los únicos dos casos de tumor filodes benigno de la serie resultaron falsos positivos. Es sabido que este tipo de tumor tiene un índice de proliferación muy alto (Fig. 5).

El valor predictivo positivo global fue de 81,1% y el negativo de 82%; para tumores palpables fue de 77,6 y 86,2% y en tumores mayores de 2 cm de 75,7 y 100%, respectivamente.

La razón postprueba positiva fue de 3,86, lo que indica que con una gammagrafía positiva es casi cuatro veces más probable que la paciente tenga un tumor maligno que benigno.

Hemos evaluado según datos mamográficos el grupo de pacientes en el cual la gammagrafía con



Fig. 5. Falso positivo. Paciente de 28 años. Tumor filodes recidivado.

^{99m}Tc MIBI es más adecuada para el diagnóstico de benignidad-malignidad. Al eliminar de la muestra los casos en los que en la mamografía aparecen tumores menores de 2 cm, distorsión de la arquitectura o microcalcificaciones como único hallazgo (n = 71) la sensibilidad ascendió al 97,37% (37/38), reduciéndose la especificidad al 63,64%. Valores predictivo positivo y negativo de 75,5 y 95,45%, respectivamente (tabla 1).

El valor predictivo negativo del 100% para tumores palpables mayores de 2 cm y próximo a esta cifra (95,45%) al excluir las pacientes con tumores menores de 2 cm, distorsión de la arquitectura o microcalcificaciones como único hallazgo relevante en la mamografía da idea de la importancia que tiene este método diagnóstico para dicho grupo de pacientes.

TABLA 1

			Intervalo de confianza
Sensibilidad	97,37%	37/38	84,66-99,85%
Especificidad	63,64%	21/33	45,22-78,98%
Valor predictivo positivo ..	75,51	—	—
Valor predictivo negativo .	95,45%	—	—
Valor global	80,50%	—	—
Razón postprueba positiva	2,68	—	1,81-4,40
Razón postprueba negativa	0,04	—	0,01-0,22 (1/0,04) = 25
Prevalencia	53,52%	—	41,40-65,27%

Chi cuadrado: p < 0,001. Setenta y una lesiones: verdaderos positivos, 37; verdaderos negativos, 21; falsos positivos, 12, y falsos negativos, uno.

Este valor representa el porcentaje de pacientes que con el test negativo no tiene patología maligna, por lo que no serían candidatas para biopsia. Los falsos positivos, que estarían representados en el valor predictivo positivo tienen menor importancia ya que estas pacientes con gammagrafía positiva aun teniendo patología benigna serían diagnosticadas correctamente al someterse a biopsia.

DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta estos datos deberían biopsiarse las lesiones cuyo tamaño fuera inferior o igual a 2 cm, independientemente del resultado de la prueba isotópica.

Los tumores que en la exploración fueran mayores de 2 cm únicamente serían biopsiados en caso de tener un resultado positivo en la gammagrafía.

Si se hubiera seguido esta conducta se habrían evitado 17 (31,5%) de las 54 operaciones realizadas en este grupo y se hubieran efectuado nueve (16,7%) operaciones a pacientes con patología benigna.

Asimismo podemos afirmar, aun cuando en nuestra serie hay un error más elevado por la existencia de un falso negativo, que se deberían biopsiar todas las lesiones que en la mamografía aparecieran con dimensiones menores o iguales a 2 cm microcalcificaciones o distorsión parenquimatosa. El resto sólo serían susceptibles de biopsia si la gammagrafía fuera positiva.

En nuestra serie se habrían evitado 21 (29,6%) de las 71 biopsias realizadas en pacientes con estas características y se habrían efectuado 12 biopsias (16,9%) en casos diagnosticados de benignidad.

Los resultados que aparecen en los diferentes trabajos publicados para la detección de metástasis linfáticas axilares son peores que para los tumores primarios.

Como limitaciones de la técnica se podría citar la excreción ductal de MIBI,³⁸⁻⁴⁰ la captación de MIBI por tejido fibroglandular denso, la diferente actividad de fondo según los niveles hormonales,^{39,41} la ausencia de reacción estromal en los tumores de pequeño tamaño⁴² y en último lugar la presencia de glicoproteína P dependiente del gen de la resistencia a múltiples drogas (MDR1) en algunos tumores que dan lugar al aclaramiento rápido del MIBI⁴³⁻⁴⁶ y por tanto a

la imposibilidad de visualizar estas lesiones. Este hecho puede servir, sin embargo, como factor predictivo de resistencia a la quimioterapia,^{43, 47-49} para evaluar la respuesta a la quimioterapia⁴⁹ e incluso para investigar fármacos que pudieran anular esta resistencia a la quimioterapia y encontrar el tratamiento más adecuado para estas pacientes.⁵⁹

CONCLUSIONES

- La gammagrafía con MIBI demostró ser una prueba sencilla y no invasiva que no presenta morbilidad.
- Los principales indicadores de la gammagrafía fueron: sensibilidad, 84,5%; especificidad, 78,5%; valor predictivo positivo, 81,1%; valor predictivo negativo, 82%; valor global, 81,5%; razón postprueba positiva, 3,86, y razón postprueba negativa, 0,198.
- De los 14 falsos positivos, 11 fueron fibroadenomas y dos fueron tumores filodes benignos.
- Los 11 falsos negativos en ningún caso superaron los 1,5 cm en la mamografía.
- Los indicadores para lesiones palpables fueron: sensibilidad, 91,8%; especificidad, 65,8%; valor predictivo positivo, 77,6%; valor predictivo negativo, 86,2%, y razón postprueba positiva, 2,68, y razón postprueba negativa, 0,12.
- Los indicadores para lesiones palpables de 2 cm o mayores fueron: sensibilidad, 100%; especificidad, 65,4%, valor predictivo positivo, 75,7%; valor predictivo negativo, 100%; razón postprueba positiva, 2,89, y razón postprueba negativa, 0.
- Los indicadores al eliminar de la muestra las lesiones que producían como único hallazgo en la mamografía, distorsión o microcalcificaciones o tumores menores de 2 cm fueron: sensibilidad, 97,37%; especificidad, 63,64%; valor predictivo positivo, 75,51%; valor predictivo negativo, 95,45%; razón postprueba positiva, 2,68, y razón postprueba negativa, 0,04.
- Según los valores predictivos negativos de la gammagrafía en ciertos grupos de pacientes deberían biopsiarse todas las lesiones de tamaño inferior o igual a 2 cm (por palpación o mamográfico) y la representadas mamográficamente como microcalcificaciones o distorsión

parenquimatosa, independientemente del resultado de la prueba isotópica. Podría prescindirse de biopsia en las lesiones de tamaño superior a 2 cm como gammagrafía negativa. En caso de haberse seguido esta conducta se habrían evitado 17 (35,5%) de las 54 intervenciones realizadas a pacientes con lesiones de más de 2 cm a la palpación o 21 (29,6%) de las biopsias debidas a lesiones de más de 2 cm en la mamografía.

RESUMEN

El ^{99m}Tc MIBI (Tecnecio 99 metaestable 2-metoxiisobutil-isonitrilo) es un catión lipofílico utilizado principalmente en el diagnóstico de patología cardíaca; recientemente se ha mostrado su utilidad en el diagnóstico de patología benigna y maligna de mama.

En las unidades de patología mamaria se efectúan un gran número de biopsias que podrían ser evitadas si tuviéramos un método diagnóstico más exacto que en los actuales.

Con este fin hemos utilizado el ^{99m}Tc MIBI en 135 lesiones mamarias. Todas ellas iban a ser sometidas a biopsia. Resultaron 71 malignas y 64 benignas, todas ellas fueron estudiadas con gammagrafía planar en diferentes posiciones según la localización de la lesión.

La sensibilidad y especificidad generales de la prueba fueron 84,5 y 78,5%, respectivamente. Eliminando de la muestra los casos en los que en la mamografía aparecen tumores menores de 2 cm, distorsión de la arquitectura o microcalcificaciones como único hallazgo (71 lesiones). La sensibilidad ascendió al 97,37%, reduciéndose la especificidad al 63,64%. Valores predicto positivo y negativo 75,5 y 95,45%, respectivamente.

Concluimos afirmando que el presente método es eficaz en la disminución del número de biopsias mamarias.

REFERENCIAS

- Defunciones según la causa de muerte, 1992. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 1995.
- McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer. Epidemiology risk factors and genetics. *BMJ* 1994; 309: 10003-6.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1993.
- Parkin DM, Muir CS, Whelan S, Gao YT, et al. Cancer incidence in five continents, vol VI (IARC Scientific Publication n.º 120). Lyon: International Agency for Research of Cancer; 1992.
- López-Abente G, Pollán M, Ruiz M, et al. La mortalidad por cáncer en España, 1952-1986. Efecto de la edad, de la cohorte de nacimiento y del período de muerte. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología; 1992.
- Hassan MI, Sahweil A, Constantinides C, et al. Uptake and kinetics of Tc-99m hexakis 2-methoxy isobutyl isonitrile in benign and malignant lesions in the lungs. *Clin Nucl Med* 1989;335:333-40.
- Müller S, Guth-Tourgelides B, Creutzig H [abstract]. *J Nucl Med* 1987;27:562.
- Müller SP, Paas M, Budach V, et al. ROC analysis of tumor detectability with ^{99m}Tc -MIBI and ^{201}Tl in bronchial carcinoma [abstract]. *J Nucl Med* 1991;32:961.
- Campeau RJ, Kronemer KA, Sutherland CM. Concordant uptake of ^{99m}Tc sestamibi and ^{201}Tl in unsuspected breast tumor. *Clin Nucl Med* 1992;17:936-7.
- Gordon L, Gordon B. Breast carcinoma fortuitously discovered on myocardial perfusion imaging. *Clin Nucl Med* 1996;21:330.
- Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, et al. Technetium-99m-hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison of thallium 201 for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1989;30:301-11.
- Deutch E, Bushoug W, Glaven KA. Heart imaging with cationic complexes of technetium. *Science (Washington DC)* 1981;241:85-6.
- Heo J, German GA, Iskadian AS, et al. New myocardial perfusion imaging agents. Description and applications. *Am Heart J* 1988;115:1111-7.
- Okada RD, Glover D, Gaffney T, Williams S. Myocardial kinetics of technetium 99m-hexakis-2-methylpropyl-isonitrile. *Circulation* 1988;77:491-8.
- English RJ, Kozlowski J, Tumeh SS, Holman BH. Technetium myocardial perfusion agents. An introduction. *J Nucl Med Tech* 1987;15:138-43.
- Gerundini P, Maffoli L. Cationic complexes of technetium for myocardial imaging. *J Nucl Med* 1989;30:1415-9.
- Khalkhali I, Cutrone J, Mena I, et al. Scintimammography: the complementary role ^{99m}Tc sestamibi prone breast imaging for the diagnosis of breast carcinoma. *Radiology* 1995;196:421-6.
- Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML. Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium (I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence. *Circulation* 1990;82:1826-38.
- Delmon-Moingeon LI, Piwnica-Worms D, Van den Abbeele AD, et al. Uptake of cation hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile)-technetium-99m by human carcinoma cell lines *in vitro*. *Cancer Res* 1990;50:2198-202.
- Chiu ML, Kronauge JF, Piwnica-Worms D. Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile) technetium (I) in cultured mouse fibroblasts. *J Nucl Med* 1990;31:1646-53.
- Darley-Usmar WM, Rickwood D, Wilson ET, eds. Mitochondria: a practical approach. Oxford: IRL Press, 1987. p. 321.
- Editorial: Non cardiac applications of hexakis-(alkylisonitrile) technetium 99m complexes. *J Nucl Med* 1990; 31:1166-7.

23. Canby RC, Silver S, Pohost GM. Relation of the myocardial imaging agents ^{99m}Tc -MIBI and ^{201}Tl to myocardial blood flow in a canine model of myocardial ischemic insult. *Circulation* 1990;81:289-96.
24. Leppo JA, DePuey GR, Jochelson LL. A review of cardiac imaging with sestamibi and teboroxime. *J Nucl Med* 1991;32:2021-2.
25. Crane P, Onthank DC, Bourque CR, et al. Autoradiography and radioscinigraphy of technetium-99m-sestamibi in c-neu transgenic mice. *J Nucl Med* 1995;36:1862-8.
26. Maurer AH, Caroline DF, Jadali FJ, et al. Limitations of craniocaudal thallium-201 and technetium-99m-sestamibi mammoscintigraphy. *J Nucl Med* 1995;36:1696-700.
27. Khalkhali I, Mena I, Diggles L. Review of imaging techniques for the diagnosis of breast cancer: a new role of prone scintimammography using technetium-99m sestamibi. *Eur J Nucl Med* 1994;21:357-62.
28. Khalkhali I, Mena I, Jouanne E, et al. Prone scintimammography in patients with suspicion of carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1994;178:491-7.
29. Diggles L, Khalkhali I. SPECT prone dependent-breast scintimammography (SMM) [abstract]. *Eur J Nucl Med* 1994;21(suppl 10):S28.
30. Diggles L, Mena I, Khalkhali I. Technical aspects of prone dependent breast scintimammography. *J Nucl Med Technol* 1994;22:165-70.
31. Mulero F, Alcaraz J, Valentí JA, et al. Valor de las distintas proyecciones en la gammagrafía mamaria con MIBI ^{99m}Tc [abstract]. León: Seminario de Otoño de la SEMN. *Oncología Nuclear* 1995; 84.
32. Lastoria S, Varrela P, Mainolfi C, et al. ^{99m}Tc sestamibi scintigraphy in the diagnosis of primary breast cancer. *J Nucl Med* 1994;35(suppl):22P.
33. Khalkhali I, Cutrone J, Mena I, et al. Clinical and pathologic follow-up of 100 patients (pts) with breast lesions studied with scintimammography (SMM) [abstract]. *J Nucl Med* 1994;35(suppl):22P.
34. Khalkhali I, Cutrone J, Mena I, et al. Technetium-99m-sestamibi scintimammography of breast lesions: clinical and pathological follow-up. *J Nucl Med* 1995;36:1784-9.
35. Martín de Arriba A, Ramos M, García-Talavera JR, et al. Gammagrafía mamaria con MIBI- ^{99m}Tc : estudio preliminar [abstract]. *Rev Esp Med Nuclear* 1995;14:145.
36. Lu G, Shih WJ, Huang HY, et al. ^{99m}Tc -MIBI mammoscintigraphy of breast masses: early and delayed imaging. *Nucl Med Commun* 1995;16:150-6.
37. Lastoria S, Varela P, Mainolfi C, et al. Role of scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI in the detection of primary breast cancer [abstract]. *J Nucl Biol Med* 1994;38:247-8.
38. Maurer AH, Caroline DF, Jadali F, et al. Comparison of ^{201}Tl and ^{99m}Tc -sestamibi breast tumor imaging with a high resolution dedicated nuclear mammography camera [abstract]. *J Nucl Med* 1994;35(suppl 5):222P.
39. Maurer AH, Jadali F, Boshko LA, et al. ^{201}Tl and ^{99m}Tc sestamibi breast tissue characterization using high resolution nuclear mammography camera [abstract]. *Eur J Nucl Med* 1994;21(suppl 10):S6.
40. Maurer AH, Caroline DF, Jadali FJ, et al. Limitations of craniocaudal thallium-201 and technetium-99m-sestamibi mammoscintigraphy. *J Nucl Med* 1995;36:1696-700.
41. Diggles L, Mena I, Khalkhali I. Bilateral increased uptake of ^{99m}Tc -sestamibi in scintimammography: its correlation with the menstrual cycle [abstract]. *J Nucl Med Technol* 1994;22:111P.
42. Aktolun C. Technetium-99m-sestamibi imaging in breast cancer: an alternative of thallium-201 imaging [letter]. *J Nucl Med* 1994;35:2055-6.
43. Durán-Cordobés M, Starzec A, Delmon-Moingeon L, et al. Technetium-99m-sestamibi uptake by human benign and malignant breast tumor cells: correlation with DMR gene expression. *J Nucl Med* 1996;37:286-9.
44. Vergara E, Dragone V, Lastoria S, Salvatore M. Evaluation of the multi-drug resistant phenomenon by technetium-99m-MIBI uptake in breast cancer cell lines and its enhancement by Iodamine [abstract]. *J Nucl Biol Med* 1994;38:375-6.
45. Durán-Cordobés M, Blanchot C, Delmon-Moingeon L, et al. ^{99m}Tc MIBI uptake by a series of human benign and malignant breast tumor cells: correlation with gene MDR expression [abstract]. *Eur J Nucl Med* 1994;21(suppl):S8.
46. Moretti JL, Azaloux H, Boissoner D, et al. Primary breast cancer imaging with technetium-99m-sestamibi and its relation with P-glycoprotein over expression. *Eur J Nucl Med* 1996;23:980-6.
47. Ciarmiello A, Del Vecchio S, Potena MI, et al. ^{99m}Tc sestamibi efflux and P-glycoprotein expression in human breast carcinoma [abstract]. *J Nucl Med* 1995;36:129P.
48. Kostakoglu L, Caner B, Ugur Ö, et al. Clinical validation of the influence of MDR expression on ^{99m}Tc -sestamibi uptake [abstract]. *Eur J Nucl Med* 1995;22:734.
49. Varrela P, Lastoria S, Vergara E, et al. ^{99m}Tc MIBI scintimammography for monitoring tumor response in patients with advanced breast cancer [abstract]. *J Nucl Med* 1995;36(suppl 5):193P.
50. Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, et al. Functional imaging of multidrug resistant P-glycoprotein with and organotechnetium complex. *Cancer Res* 1993;53:977-84.