

Valor actual de la Gammagrafía de mamas mediante ^{99m}Tc -Sestamibi en la práctica oncológica.

Autores: Dr. René F. Cárdenas V. (1), Dra. Rosalía Durán S. (2), Dr. Francisco Ceballos E. (3)

Dr. Jaime Plaza C. (4), Dr. Jaime Sánchez S. (5), Dra. Elfa Haro S. (6).

- (1) Jefe (E) del Servicio de Medicina Nuclear, ION SOLCA, Guayaquil, Ecuador.
- (2) Jefe del Departamento de Física Médica y Seguridad Radiológica, ION SOLCA, Guayaquil, Ecuador.
- (3) Jefe del Departamento de Medicina Oncológica, ION SOLCA, Guayaquil, Ecuador.
- (4) Jefe del Servicio de Mastología, ION SOLCA, Guayaquil, Ecuador.
- (5) Jefe del Servicio de Ginecología Oncológica, ION SOLCA, Guayaquil, Ecuador.
- (6) Especialista en Medicina Nuclear, Servicio de Medicina Nuclear, ION SOLCA, Guayaquil, Ecuador.

Abstracto

Se presenta una revisión del tema del uso de la gammagrafía mamaria mediante ^{99m}Tc -sestamibi tanto en la etapa del manejo diagnóstico inicial, como en el valor de este proceder como indicador de la actividad funcional del sistema de resistencia a multidroga, conocido como MDR.

Se revisan los principales trabajos relacionados con el valor diagnóstico de la gammagrafía mamaria mediante sestamibi, especialmente en mujeres con sospecha de carcinoma mamario con o sin masas palpables, y con mamografía no concluyente. La mayoría de los autores concluyen que hay suficientes evidencias publicadas para avalar el empleo de la gammagrafía de mamas mediante este radiofármaco en casos de mujeres con sospecha de cáncer de mama y mamografía dudosa o no conclusiva. En estas pacientes el uso de este proceder gammagráfico podría evitar biopsias innecesarias.

Se revisa también un conjunto de trabajos relacionados con el valor de la gammagrafía de mama con el mismo radiofármaco, como indicador de la actividad funcional del sistema de resistencia a multidroga (MDR). Se concluye que hay evidencias importantes que apuntan que la gammagrafía de mama constituye un método único para evaluar in vivo la expresión fenotípica de la glicoproteína-P, el elemento más importante de la MDR, que serviría no solo para estratificar las paciente con carcinoma de la mama antes de recibir tratamiento quimioterápico, sino para evaluar el efecto terapéutico de sustancias moduladores de la MDR en casos con resistencia a la quimioterapia antineoplásica.

Palabras Clave: Cáncer de mama, Gammagrafía, sestamibi, Resistencia a Multidroga

Abstract

The paper review the use of scintimammography by ^{99m}Tc -sestamibi in the diagnostic and staging of patients with suspected breast cancer, as well as a procedure to evaluate the function of the multidrug resistance system, known as MDR.

The most important and recent papers concerning the diagnostic value of scintimammography by ^{99m}Tc -sestamibi are reviewed. Especial emphasis is placed on the use of the method in women with suspected breast cancer, with or without palpable breast mass, and with not conclusive mammography. Most authors concluded that there are enough published evidences to recommend the use of scintimammography in women with suspected breast cancer and not conclusive mammography. In these patients this scintigraphic procedure could avoid many unnecessary biopsies.

Recent papers related with the value of scintimammography as indicator of the functional activity of the multidrug resistance of breast tumor cells are reviewed. It is concluded that there are important evidences that scintimammography is a unique and valuable method to measure in vivo the phenotypic expression of P-glycoprotein, recognized as the most important factor of MDR. This procedure could serve not only to stratify patients with breast cancer before chemotherapy, but also to evaluate the therapeutic effect of modulating drugs on the MDR, in cases with chemotherapy resistance.

Key Words: Scintimammography, Breast cancer, Sestamibi, Scintigraphy, MDR

Correspondencia y separatas:

Dr. René Cárdenas V.
Servicio de Medicina Nuclear
ION-SOLCA
Av. Pedro Menéndez Gilbert (junto a la Atarazana)
Guayaquil-Ecuador

© Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA. Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador

Introducción

La detección clínica del cáncer de mama en la mujer descansa en el examen físico por el médico y en la mamografía, procedimientos que presentan una sensibilidad conjunta de cerca de 85% en mamas normales o grasas, pero con cifras significativamente menores en mamas grandes o densas (1). El valor predictivo positivo de ambos procedimientos anteriores es bajo, requiriéndose en muchas ocasiones la biopsia quirúrgica para definir el diagnóstico de la



lesión. El diagnóstico mediante la combinación del examen físico, la mamografía y la ecografía es altamente sensible cuando todos los exámenes indican el mismo resultado (2).

La mamografía ha sido considerada un importante medio diagnóstico en cáncer de mama, aunque no exento de imprecisiones diagnósticas. Los hallazgos en la mamografía, se catalogan de las siguientes categorías, de acuerdo al sistema BI-RADS (4,5,9):

- Categoría 0: Se necesita evaluación adicional mediante imágenes.
- Categoría 1: Negativa. No hay hallazgos anormales significativos.
- Categoría 2: Hallazgos que corresponden a patología mamaria benigna
- Categoría 3: Hallazgos probablemente benignos, pero hace falta seguimiento de corto intervalo
- Categoría 4: Hallazgos sospechosos de malignidad. Se debe considerar biopsia.
- Categoría 5: Hallazgos altamente sugestivos de malignidad. Se deben tomar las medidas apropiadas.

El diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas de la mama mediante mamografía, es difícil en muchas ocasiones, y la especificidad y valor predictivo positivo de este método diagnóstico en cáncer mamario oscila entre 20-50% (6-8). Algunas pacientes con sospecha de cáncer de mama pueden ser difíciles de evaluar por mamografía debido a mamas densas fibroglandulares, o a cambios postquirúrgicos del tejido mamario, o luego de la quimioterapia o la radioterapia.

Desde hace diez años se ha reportado una importancia creciente en el uso de la gammagrafía mamaria mediante ^{99m}Tc -sestamibi en el diagnóstico del carcinoma mamario. Se han utilizado asimismo otros radiofármacos alternativos en este proceder, tales como el ^{99m}Tc -MDP, usado principalmente en la gammagrafía ósea, y el ^{99m}Tc -DMSA empleado en la gammagrafía renal, entre otros.

Por otra parte, se reconoce la importancia creciente del sistema de resistencia a multidroga (MDR) como un factor destacado en la resistencia de ciertos tumores al tratamiento con drogas citotóxicas, y en este aspecto el uso la gammagrafía mediante ^{99m}Tc -sestamibi podría significar un aporte a la identificación de pacientes con resistencia tumoral a la quimioterapia.

LA GAMMAGRAFÍA DE MAMAS MEDIANTE ^{99m}Tc -SESTAMIBI EN EL PROCESO DIAGNÓSTICO EN MUJERES CON SOSPECHA DE CÁNCER DE MAMA.

El papel de los radiofármacos marcados con ^{99m}Tc para el diagnóstico del carcinoma mamario aún se encuentra en evaluación. Se acepta que la técnica de la gammagrafía mamaria no es apropiada para el screening o pesquizado del cáncer de mama, pero en cambio este proceder parece ser importantes para la evaluación de subgrupos específicos, como técnicas complementarias a la mamografía (9-12).

Se han utilizado varios radiofármacos tales como el ^{99m}Tc -

MDP (13), ^{99m}Tc -HMDP (14), ^{67}Ga -citrato, ^{201}Tl -cloruro (15,16) y ^{18}F FDG (17, 18) para la valoración mediante gammagrafía de mamas, en nódulos y masas palpables o tumorales en mamas y axila, habiéndose introducido en este tiempo también el ^{99m}Tc -sestamibi (19-21) para este fin. Después del reporte inicial usando ^{201}Tl -cloruro se emplearon otros radiofármacos con resultados variables (22, 23), en los que se emplearon poblaciones de diferentes características.

Los radiofármacos marcados con ^{99m}Tc tales como el MDP (13) y el DMSA-V (24-26) han llamado la atención como agentes para la gammagrafía de mamas, debido a su fácil disponibilidad y bajo costo. El MDP es un radiofármaco muy usado en la gammagrafía ósea, mientras que el DMSA(V) es empleado en el estudio de pacientes con carcinoma medular de tiroides. Recientemente se ha comparado el valor del ^{99m}Tc -sestamibi con el del ^{99m}Tc -DMSA-V (27, 28).

Varios trabajos se han publicado comparando la sensibilidad y valor diagnóstico del ^{99m}Tc -sestamibi con otros fármacos (28). El sestamibi es una molécula lipofílica, estando la captación celular de la misma relacionada con la actividad de las mitocondrias y del potencial eléctrico de la membrana celular (29). El sestamibi también ha sido descrito como un sustrato para la glicoproteína-p (Pgp), que está asociada con el fenotipo del sistema de resistencia amultidroga (MDR) (30, 31).

Gammagrafía de mamas, axilas y tórax mediante ^{99m}Tc -sestamibi: procedimiento técnico.

El procedimiento técnico para la realización de la gammagrafía de mamas, axilas y tórax ha sufrido variaciones durante los últimos años. El proceder standard actual sería (20):

1. La paciente no necesita preparación previa.
2. El marcaje del sestamibi con $^{99m}\text{TcO}_4$ es realizado de acuerdo a las instrucciones del fabricante (DuPont Radiopharmaceuticals). La pureza radioquímica del compuesto fue siempre $\geq 90\%$.
3. Se inyecta una dosis de 20 mCi (720 MBq) a través de una vena antecubital del brazo contrario a la mama afecta. A continuación se administra un flush de 20 ml de solución salina por la misma vía.
4. Se adquieren dos sets imágenes gammagráficas, una a los 10 minutos y otra a los 60-90 minutos de la inyección, empleándose un colimador de baja energía y alta resolución. Se utiliza una camilla que permita que cada mama quede pendiente con la paciente en decúbito prono.
5. Cada set de imágenes comprende: a) con la paciente en posición decúbito prono se adquiere una imagen lateral de cada mama, y b) con la paciente en decúbito supino se adquiere una imagen que comprenda toda la proyección anterior del tórax y de cada axila. Las imágenes de mama se adquieren con un zoom apropiado, mientras no se emplea zoom en la de tórax. cada imagen gammagráfica es adquirida durante 10 minutos.

Publicaciones relevantes sobre el uso de la gammagrafía mamaria mediante ^{99m}Tc -sestamibi en el diagnóstico del carcinoma de la mama.

Hay numerosos reportes publicados señalando que en grupos

de pacientes con sospecha de carcinoma de la mama, confirmados posteriormente después de la cirugía, la gammagrafía preoperatoria mediante ^{99m}Tc -sestamibi mejora la tasa de diagnóstico de la mamografía, reportándose una sensibilidad del procedimiento de 83-95% y una especificidad de 86-100% (19, 20, 32 - 39), así como un valor predictivo positivo de 89.2% y, mas importante aún, un valor predictivo negativo de 97.1%, ambos como promedios para estos reportes. En algunos trabajos la sensibilidad ha mostrado valores de 72-100%, con cifras mayores en pacientes con lesiones grandes palpables (22,46). La gammagrafía mediante ^{99m}Tc -sestamibi ha mostrado valor en la evaluación de mujeres con masas mamarias palpables, mamas densas, o con lesiones indeterminadas en la mamografía (41- 43).

En una publicación previa de los autores (44) se reportaron 43 pacientes femeninas con sospecha clínica de cáncer de mama, que fueron estudiadas mediante mamografía, gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi, y a las que luego se realizó biopsia. Las pacientes fueron divididas en dos grupos, de acuerdo al resultado final del estudio anátomo-patológico:

Grupo 1) 22 pacientes con carcinoma de la mama confirmado mediante biopsia excisional (n=19) o punción aspirativa con aguja fina (PAAF) (n=3). En 19 pacientes de este grupo el examen físico evidenciaba nódulo o tumor palpable. mientras en los restantes 3 se palpaba adenopatía axilar o supraclavicular. En los 19 casos con nódulo o tumor mamario palpable este mostró tamaño variable (<3cm=10 casos, 3-5cm=3 casos, >5cm=6 casos). El tipo histológico de la neoplasia fue reportado como carcinoma ductal infiltrante (n=16), carcinoma lobulillar (n=2), carcinoma indiferenciado (n=1) y positivo para células neoplásicas por PAAF (n=3).

Grupo 2) 21 pacientes con lesiones benignas mamarias, documentadas mediante biopsia excisional (n=19) o PAAF (n=2). En este grupo el estudio anátomo-patológico mostro: mastopatía fibroquística (n=6), mastitis crónica (n=4), fibroadenoma (n=2), mamas fibróticas (n=1), fibrosis mamaria mas papiloma intra-ductal (n=1), tumor filodes benigno (n=1), hiperplasia epitelial (n=2), mastopatía proliferativa benigna (n=1), linfoma tipo B axilar (n=1) y PAAF negativo para células malignas (n=2).

La mamografía realizada a cada paciente fue clasificada siguiendo el sistema BI-RADS (3), pero agrupándolos de la siguiente forma:

- Categoría de Bajo Riesgo en la Mamografía (Categorías 1 y 2 BI-RADS).
- Categoría de Riesgo Intermedio en la Mamografía (Categorías 3 y 4 BI-RADS).
- Categoría de Alto Riesgo en la Mamografía (Categoría 5 BI-RADS).

Los estudios gammagráficos fueron clasificados en 5 categorías, de acuerdo al patrón gammagráfico observado:

- **Patrón 0:** Sin zonas hipercaptantes evidentes en mamas o axilas, con dos sub-patrones:

* Patrón 0a: Distribución uniforme del radiofármaco en ambas mamas (Fig. 1).

* Patrón 0b: Distribución irregular del radiofármaco en una o ambas mamas, pero sin zonas hipercaptantes evidentes (Fig. 2).

- **Patrón 1:** Zona bien definida, única, hipercaptante, en una mama (Fig. 3).
- **Patrón 2:** Varias zonas hipercaptantes bien definidas en una mama (Fig. 4)
- **Patrón 3:** Varias zonas hipercaptantes bien definidas, distribuidas en ambas mamas (Fig. 5).

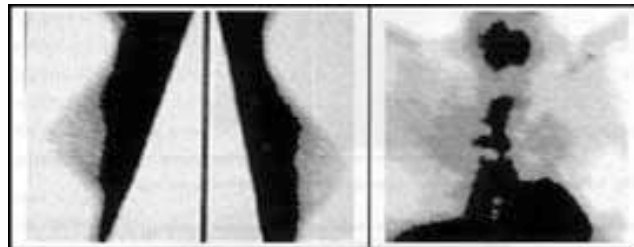


Fig. 1: Patrón 0a: Distribución uniforme del radiofármaco en ambas mamas (izq). En la proyección torácica anterior no se apreciarían zonas captantes en mamas, axilas, no campos pulmonares o mediastino (der).

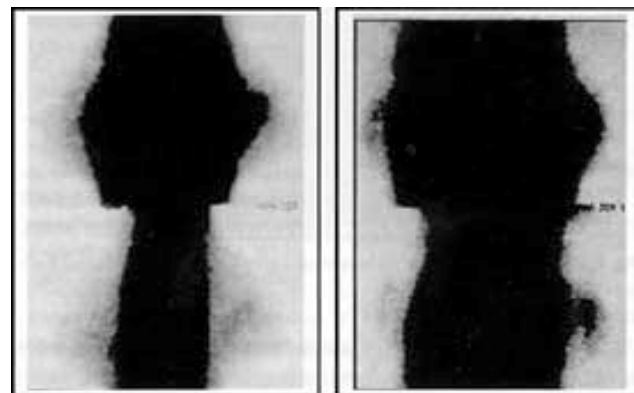


Fig. 2: Patrón 0b: Distribución irregular del radiofármaco en una o ambas mamas, pero sin zonas hipercaptantes evidentes.

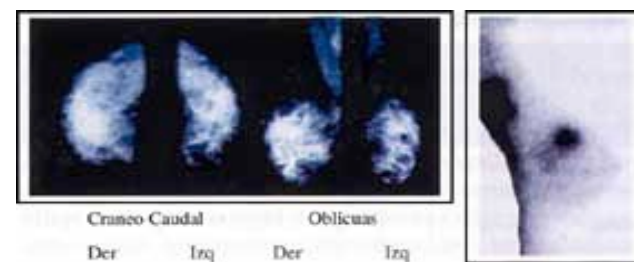


Fig. 3: Patrón 1: Zona bien definida, única, hipercaptante, en una mama (foto der). Mamografía (foto izq): Mamas densas, no sospechosa.





Fig 4: Patrón 2: Varias zonas hipercaptantes bien definidas en una mama



Fig. 5: Patrón 3: Varias zonas hipercaptantes bien definidas, distribuidas en ambas mamas.

Las Tablas No. 1a y 1b muestran los resultados comparativos de la mamografía y la gammagrafía mamaria en cada grupo.

Tabla No. 1a

COMPARACIÓN DE LA CATEGORÍA DE RIESGO DE LA MAMOGRAFÍA VS PATRONES GAMMAGRÁFICOS

GRUPO 1 (n=22), Ref: (44) Cárdenas et al, 1998

Mamografía	Patrón Gammagráfico					Total
	(0a)	(0b)	(1)	(2)	(3)	
Alto	---	---	9	2	---	11
Mediano	---	1	4	---	2	7
Bajo	---	---	3	---	1	4
Total	---	1	16	2	3	22

Tabla No. 1b

COMPARACIÓN DE LA CATEGORÍA DE RIESGO DE LA MAMOGRAFÍA VS PATRONES GAMMAGRÁFICOS

GRUPO 2 (n=21), Ref: (44) Cárdenas et al, 1998

Mamografía	Patrón Gammagráfico					Total
	(0a)	(0b)	(1)	(2)	(3)	
Alto	3	3	1	---	---	7
Mediano	3	1	---	2	1	7
Bajo	1	5	---	---	1	7
Total	7	9	1	2	2	21

En 16/22 pacientes del Grupo 1 la gammagrafía mostró una zona hipercaptante intensa, limitada y bien definida, y única, mientras en los restantes 6/22 la gammagrafía presentó dos o mas zonas captantes en una o ambas mamas, siendo del tipo difusa en uno de ellos. Por otro lado, en el Grupo 2, 16/21 casos presentaron patrones gammagráficos tipo (0a) o (0b), mientras los restantes 5/21 pacientes presentaron patrones tipo (1), (2) o (3).

Considerando ambos grupos conjuntamente, y asumiendo como positivos para carcinoma de mama los patrones gammagráficos (1), (2) y (3), y negativos los patrones (0a) y (0b), la sensibilidad y especificidad de la gammagrafía de mama mediante ^{99m}Tc-sestamibi fue de 95% y 76% respectivamente. Los valores predictivos positivos y negativos fueron respectivamente de 81% y 94% (Tabla No 2). En cambio, al evaluar los resultados de la mamografía en estos mismos dos grupos conjuntamente, considerando como positivas para carcinoma mamario las categorías de alto y mediano riesgo mamográficas, la sensibilidad y especificidad de este proceder fue de 82% y 33% respectivamente, y los valores predictivos positivos y negativos fueron respectivamente de 56% y 64%.

Tabla No 2

SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y VALORES PREDICTIVOS POSITIVOS Y NEGATIVOS PARA LA GAMMAGRAFÍA DE MAMAS MEDIANTE ^{99m}Tc-SESTAMIBI VS LA MAMOGRAFÍA EN PACIENTES CON SOSPECHA DE CÁNCER DE MAMA.

Grupos 1 y 2 (n=43), Ref: (44) Cárdenas et al, 1998

	Mamografía	Gammagrafía mamaria
Sensibilidad	82 %	95 %
Especificidad	33 %	76 %
Valor Predictivo Positivo	56 %	81 %
Valor Predictivo Negativo	64 %	94 %

Este trabajo indicaría que la mamografía en pacientes con sospecha de carcinoma de mama presentaría valores bajos de especificidad y de predicción positiva o negativa, por lo que la gammagrafía de mama estaría indicada en toda paciente con mamografía no concluyente (Categorías de riesgo mediano y bajo). Una segunda importancia de este reporte sería la clasificación de los patrones gammagráficos encontrados en lesiones mamarias, tanto malignas como benignas.

Un segundo trabajo relevante, publicado recientemente por Massardo et als. (45) reporta un estudio multicéntrico realizado

en centros oncológicos de China, India, Grecia, Turquía, Chile, Colombia y Uruguay, bajo el auspicio del Organismo Internacional de la Energía Atómica (IAEA, Viena). Se estudiaron dos grupos de mujeres: Grupo 1) constituido por 47 mujeres (edad: 54 ± 13 años) con masas palpables en mama, las que fueron examinadas con gammagrafía mediante ^{99m}Tc -MDP y ^{99m}Tc -sestamibi, y Grupo 2) integrado por 111 mujeres (edad: 55 ± 12 años), que fueron estudiadas mediante gammagrafía con ^{99m}Tc -DMSA(V) y ^{99m}Tc -sestamibi. La tasa de incidencia anual estandarizada de cáncer de mama en estos países, por 100k habitantes, osciló desde 11.77 (China) hasta 28.66 (Uruguay), con una media de 28.66 (52).

En este reporte de Massardo se empleó la siguiente técnica: se administran 20-30 mCi del ^{99m}Tc -sestamibi en una vena antecubital del brazo opuesto al de la lesión mamaria. Se adquieren imágenes laterales de cada mama con la paciente en decúbito prono y la mama pendiente. Cada imagen se adquiere durante 10 minutos. En la misma posición se adquieren imágenes a la hora de la inyección.

Los autores de este mismo trabajo reportan una sensibilidad y especificidad para el ^{99m}Tc -sestamibi de 82.9% y 87.5% respectivamente en el Grupo de 47 mujeres estudiadas simultáneamente mediante ^{99m}Tc -sestamibi y ^{99m}Tc -MDP. Para el ^{99m}Tc -sestamibi las mismas cifras de sensibilidad y especificidad fueron respectivamente de 87.2% y 77.1% en el grupo de mujeres estudiadas mediante ^{99m}Tc -sestamibi y ^{99m}Tc -DMSA-V (Tablas 3a y 3b).

Tabla No 3a

COMPARACIÓN DE RESULTADOS DE LA GAMMAGRAFÍA DE MAMAS MEDIANTE ^{99m}Tc -SESTAMIBI VS ^{99m}Tc -MDP EN MUJERES CON LESIONES MAMARIAS PALPABLES.

GRUPO 1. (N=49). Ref: (45) Massardo et al, 2002.

	^{99m}Tc -MDP	^{99m}Tc -SESTAMIBI
Total de casos	49	49
Verdaderos positivos	27	34
Falsos negativos	14	7
Verdaderos negativos	4	7
Falsos positivos	4	1
Sensibilidad	65.9 %	82.9 %
Especificidad	50.0 %	87.5 %
Valor Predictivo Positivo	0.87	0.97
Valor Predictivo Negativo	0.22	0.50
Índice de Probabilidad, Lesión positiva	1.32	6.63
Índice de Probabilidad, Lesión negativa	0.68	0.20

Tabla No 3b

COMPARACIÓN DE RESULTADOS DE LA GAMMAGRAFÍA DE MAMAS MEDIANTE ^{99m}Tc -SESTAMIBI VS ^{99m}Tc -DMSA-V EN MUJERES CON LESIONES MAMARIAS PALPABLES.

GRUPO 2. (N=113). Ref: (45) Massardo et al, 2002.

	^{99m}Tc -DMSA-V	^{99m}Tc -SESTAMIBI
Total de casos	113	113
Verdaderos positivos	51	68
Falsos negativos	27	10
Verdaderos negativos	26	27
Falsos positivos	9	8
Sensibilidad	65.4 %	87.2 %
Especificidad	74.3 %	77.1 %
Valor Predictivo Positivo	0.85	0.89
Valor Predictivo Negativo	0.49	0.73
Índice de Probabilidad, Lesión positiva	2.54	3.81
Índice de Probabilidad, Lesión negativa	0.47	0.17

Estos autores concluyen que la gammagrafía mamaria mediante ^{99m}Tc -sestamibi es un medio apropiado para la visualización de lesiones mamarias malignas de > 12 mm, mientras que la exactitud diagnóstica es baja para lesiones de < 7 mm (38, 42, 47). En la evaluación de las metástasis axilares la gammagrafía mediante ^{99m}Tc -sestamibi ha mostrado una mayor especificidad, pero baja sensibilidad (22, 41).

Otro autor, Taillefer (22), publicó un análisis de 20 reportes que incluían 2009 pacientes estudiadas mediante gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi, en las que la proporción de lesiones palpables y no-palpables fue de 2:3 (Tabla 4). Este autor concluye que el método gammagráfico en lesiones mamarias ha probado ser de una precisión muy alta, no despreciable en la práctica clínica oncológica, y puntualiza que el uso combinado de mamografía y gammagrafía en casos con sospecha de cáncer de mama, rinde resultados superiores al uso separado de cualquiera de los dos procedimientos, con el potencial de reducir el número de biopsias mamarias innecesarias (12, 43).

Tabla No 4

RESULTADOS DE LA GAMMAGRAFÍA DE MAMAS MEDIANTE ^{99m}Tc -SESTAMIBI EN MUJERES CON LESIONES MAMARIAS PALPABLES Y NO-PALPABLES.

GRUPO 2. (N=2009). Ref: (22) Taillefer, 1999

PARÁMETROS	^{99m}Tc -SESTAMIBI
Sensibilidad	85% (67-95%)
Especificidad	89% (58-100%)
Exactitud	86% (73-92%)
Valor Predictivo Positivo	89% (67-100%)
Valor Predictivo Negativo	84% (55-97%)

LA GAMMAGRAFÍA DE MAMAS MEDIANTE ^{99m}Tc -SESTAMIBI EN LA EVALUACIÓN DEL SISTEMA DE RESISTENCIA A MULTIDROGAS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.

La resistencia intrínseca o adquirida a la quimioterapia antineoplásica representa el mayor obstáculo para el tratamiento exitoso de muchos tumores malignos sólidos, incluyendo el cáncer de mama (48). Frecuentemente, el cáncer muestra una resistencia cruzada simultánea a varios agentes citotóxicos, característica fenotípica conocida como resistencia a multidrogas (MDR) (49, 50). Algunos tumores tienen una resistencia natural intrínseca a muchas de las mas potentes drogas citotóxicas (51, 52), o incluso pueden desarrollar resistencia a la quimioterapia antineoplásica durante el tratamiento a recurrencias (53). Se ha demostrado que el gen *mdr1* del cromosoma 7q21-1, que codifica la glicoproteína-P (Pgp), es el principal mediador de la característica fenotípica de la MDR (49, 50). El sistema de la MDR en las células de los mamíferos está asociado con la sobre-expresión de la Pgp, permitiendo a las células bombear o expulsar los agentes quimioterápicos. La Pgp funciona por ello como una bomba de eflujo para una variedad de sustancias exógenas, incluyendo antraciclinas, epipodofilotoxinas (etopósidos), vinca alcaloides y taxanos (54, 55). Se ha mostrado la correlación entre el nivel de expresión de la Pgp en la membrana celular de los tumores y la resistencia a la quimioterapia citotóxica (52, 53, 56, 57).



Adicionalmente, el nivel de expresión de la Pgp ha sido probado que actúa como factor pronóstico en pacientes con cáncer de mama (57-60). En general, se supone que el sistema de la MDR juega un papel importante en el 50% de todos los casos de cáncer (52).

En la mayoría de los casos la comprensión de que el tumor exhibe la expresión fenotípica de la MDR viene a la mente del especialista solamente después que la quimioterapia ha fallado en proporcionar una respuesta adecuada en el paciente, pero en estos momentos se han producido los efectos deletéreos de exponer al paciente a los efectos secundarios de los agentes citotóxicos, demorando además la indicación de un tratamiento efectivo alternativo, permitiendo consecuentemente la progresión local del tumor o la metastización a distancia, y facilitando la aparición de clones mas agresivos del tumor, al exponer las células tumorales a dosis subletales de agentes tóxicos al DNA.

La identificación de la presencia de la expresión fenotípica del MDR en una etapa temprana de la atención de cada paciente, preferiblemente antes de iniciar la quimioterapia, ofrecerá la posibilidad de seleccionar drogas citotóxicas que no sean sustratos del sistema MDR, o también permitirá alternativamente establecer un tratamiento para disminuir la actividad de la Pgp a través del uso de agentes moduladores específicos de la MDR. Se han probado agentes moduladores tales como los bloqueadores de canales del calcio, drogas inmunosupresoras, antiestrógenos y esteroides, drogas antimaláricas, antagonistas de la calmodulina y medicamentos antitrombóticos (48), con resultados variables, mientras otras drogas tales como el verapamil, la ciclosporina A y el tamoxifeno, han mostrado toxicidad significativa a la dosis requerida para modular el sistema MDR in vivo (61-63). Estos resultados han limitado la aplicación clínica de los agentes moduladores de la MDR, e impulsado las investigaciones que hoy se realizan, incluyendo el toremifene, un agente antiestrógeno análogo al tamoxifeno (64).

El ^{99m}Tc -sestamibi es un radiofármaco lipofílico que es reconocido como un sustrato por el Pgp (65-67), por lo que la gammagrafía mediante este agente posee la potencialidad de examinar cualitativa y cuantitativamente el estado funcional del MDR de un tumor in vivo. Se ha reportado que las lesiones malignas mamarias que muestran mas intensa captación del ^{99m}Tc -sestamibi presentan menor actividad del Pgp en las células tumorales (68), mientras que las lesiones malignas de la mama con fuerte expresión de la Pgp presentan en la gammagrafía mediante ^{99m}Tc -sestamibi una velocidad de lavado del radiofármaco mas de 3 veces superior a las que presentan expresión baja de la Pgp (69, 70, 71).

Adicionalmente, las imágenes gammagráficas mediante ^{99m}Tc -sestamibi podrían evaluar los cambios de la capacidad funcional de la MDR en un tumor in vivo, antes y después del tratamiento mediante un agente modulador del sistema de resistencia a multidroga (64). Con el fin de evaluar la gammagrafía de mamas mediante ^{99m}Tc -sestamibi se reportó el estudio de un grupo de 20 pacientes con carcinoma de mama (64). Cada paciente fue estudiado mediante gammagrafía 1 día antes y 1 día después de someter al paciente al tratamiento oral con toremifene (780 mg/día dividida en 3 dosis).

A cada paciente de este estudio se le realizó gammagrafía de mama a los 10-20 minutos y 120 minutos de la inyección del radiofármaco. Los estudios gammagráficos fueron cuantificados para extraer el índice de aclaramiento tumoral del radiofármaco. Cada pieza quirúrgica de los 20 pacientes fue estudiada mediante procedimientos de inmunohistoquímica (Fig. 6), con el fin de determinar la presencia de Pgp en las células tumorales (C219 y C494, dos anticuerpos monoclonales IgG2a murinos, que reconocen epítopes del Pgp).

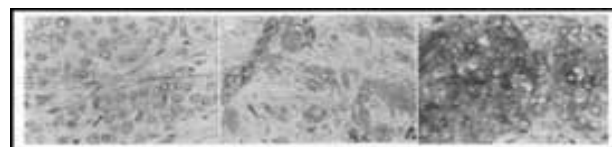


Fig 6: Inmunohistoquímica en cortes histológicos de piezas quirúrgicas de tres pacientes del grupo. (A) Negativo para Pgp. (B) Positivo para Pgp, con índice moderado. (C) Positivo fuertemente para Pgp.

En 16/20 pacientes del grupo de 20, en el reporte de Mubashar, se evidenció gammagraficamente la lesión mamaria (Fig. 7). En los 4 pacientes en que no se visualizó la lesión a la gammagrafía, se encontró una tinción intensa histológica para Pgp en las células tumorales. Para todos los 20 pacientes del grupo estudiado se encontró una aceptable correlación entre el índice de aclaramiento del radiofármaco a las dos horas y la intensidad de tinción histoquímica para el Pgp (Fig. 8).

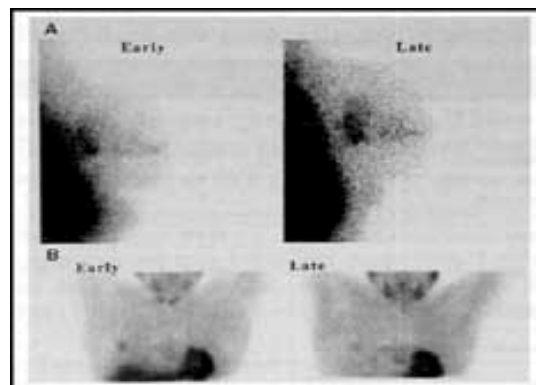


Fig 6: Gammagrafía de mama mediante ^{99m}Tc -sestamibi en dos pacientes del grupo, a los 20 min (Early) y a los 120 min (Late). Arriba: Paciente con Pgp negativo por histoquímica, mostrando alta retención del radiofármaco a los 120 min. Abajo: Paciente con intensa positividad al Pgp por histoquímica, mostrando a la gammagrafía muy baja retención del radiofármaco a los 120 min.

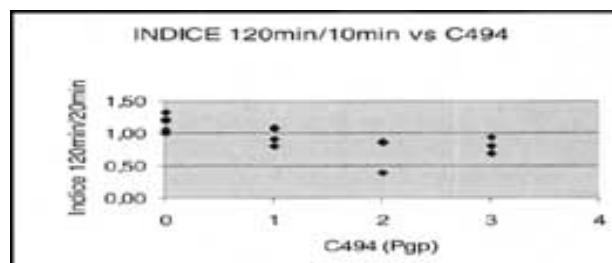


Fig 7: Correlación entre el Índice de captación 120min/10min y la tinción histoquímica al Pgp (C494), en un grupo de 20 pacientes con carcinoma mamario.

El autor concluye que sus datos sugieren que la gammagrafía mamaria mediante ^{99m}Tc -sestamibi es un indicador aceptable para evaluar la función fenotípica del MDR (Pgp) y que serviría asimismo para evaluar la respuesta terapéutica a los agentes moduladores de la MDR.

En un extenso comentario reciente Palmedo (78) revisa las posibilidades actuales de la gammagrafía mediante ^{99m}Tc -sestamibi para monitorear la actividad de la MDR en células tumorales de carcinoma mamario. Este autor encuentra las siguientes ventajas para el método gammagráfico:

1. Se evitarían tratamientos quimioterápicos innecesarios en casos de pacientes con tumores que sobre-expresen la Pgp, y que por ende serían quimioresistentes.
2. El estudio in vivo de la función del sistema de la MDR refleja el estado de expresión de la Pgp en mejor manera que el estudio in vitro mediante inmunohistoquímica, debido probablemente a los problemas metodológicos que plantea para el método in vitro la expresión heterogénea de la Pgp y su relación con la cadena RNA-mensajero/síntesis de proteína (73).
3. Asimismo, los estudios in vitro de la quimiosensibilidad de las células tumorales del espécimen en cultivo, pueden alterar las propiedades de las células, no representando por ello el status funcional original del tumor.

No obstante, Palmedo apunta que los siguientes puntos deberían ser considerados y estudiados:

1. El método de evaluación in vivo de la función de la MDR mediante gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi debe ser estandarizado antes de su aplicación extensiva en la práctica clínica. Debe aclararse y definirse cuales parámetros de la gammagrafía de mama mediante este radiofármaco se correlaciona mejor con el nivel de expresión de la Pgp (64, 69, 70). Aunque el protocolo de adquisición de la gammagrafía de mamas mediante ^{99m}Tc -sestamibi puede considerarse como estandarizada (40, 42), el momento óptimo para la imagen tardía no se ha determinado.
2. Kostakoglu (71) y Mubashar (64) encontraron que la correlación entre el índice tumor/fondo en la gammagrafía por una parte y la expresión de la Pgp por otra parte, es menos marcada en los grupos intermedios, donde la expresión de la Pgp es intermedia o moderada. Este fenómeno puede ser el resultado de la heterogeneidad de la expresión de la Pgp dentro de la población celular de un tumor mamario. En estos casos la relevancia de la función de la expresión de la Pgp puede ser difícil de evaluar mediante inmunohistoquímica y una simple estimación por gammagrafía, por lo que una evaluación dinámica gammagráfica (velocidad de eflujo, retención fraccional) ofrecen una posibilidad única para evaluar in vivo la función de la MDR y la distribución irregular de la Pgp.
3. Por último, aunque la Pgp puede ser considerada como la principal responsable de la actividad del sistema de la

MDR (74), pueden haber otros factores asociados a este fenómeno, tales como la proteína asociada al sistema de resistencia a multidrogas (MRP), o la proteína miembro de la familia transportadora-ATP.

4. Hasta el momento presente no hay reportes de ensayos clínicos estudiando el impacto pronóstico de la gammagrafía mamaria mediante ^{99m}Tc -sestamibi en el curso clínico evolutivo del carcinoma mamario, así como de los resultados de su tratamiento estratificado mediante el efecto de la propia gammagrafía.
5. Un aspecto importante sería el uso terapéutico de los moduladores del sistema de la MDR, que antagonizan con los efectos de los mecanismos de este sistema, y con la acción de la Pgp. Aunque se han investigado numerosas sustancias (55, 75-79). El toremifeno, una sustancia antiestrogénica análoga al tamoxifeno, posee una efectiva acción demoduladora del sistema de la MDR (80). Estudios in vitro demuestran que el toremifeno aumenta la acumulación intracelular de la vinblastina y la doxorubicina en células de cáncer de mama, inhibiendo la acción de la Pgp (80-84). Otros agentes moduladores de la MDR, y combinaciones de ellos están siendo investigados.
6. Sumarizando, Palmedo destaca dos puntos finales: a) la gammagrafía de mama mediante ^{99m}Tc -sestamibi ofrece datos cuantitativos muy valiosos y únicos para la evaluación de la MDR en cáncer de mama, y b) son necesarios ensayos clínicos que confirmen el valor pronóstico de la gammagrafía mamaria mediante ^{99m}Tc -sestamibi, y su efecto sobre los resultados finales en el tratamiento de esta afección.

Conclusiones

1. La gammagrafía mediante ^{99m}Tc -sestamibi en pacientes con sospecha de cáncer de mama ha mostrado un inestimable valor cuando se le emplea en mujeres con o sin masa palpable, y con mamografías no concluyentes o dudosas. En estos casos el uso de la gammagrafía podría evitar muchas biopsias innecesarias, por lo que es recomendable incrementar su empleo clínico.
2. La gammagrafía mamaria mediante ^{99m}Tc -sestamibi ha mostrado ser un eficaz método para la evaluación cuantitativa in vivo de la actividad del sistema MDR en el tejido tumoral mamario, y permite por ello identificar pacientes con resistencia a la quimioterapia, aun antes de comenzar este tratamiento. Su impacto en los resultados finales sobre el manejo terapéutico del cáncer de mama están siendo evaluados ahora.

Bibliografía

1. Shapiro S, Venet W, Strax P. Ten-to-fourteen-years effect of screening on breast cancer mortality, J Natl Cancer Inst, 1982, 69:349-355.
2. Van Dam PA, Van Goethmen MLA, et al. Palpable solid



- breast masses: retrospective single and multimodality evaluation in 201 lesions. *Radiology*, 1988, 166:435-439.
- 3 American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). 2d ed. Reston, Va.: American College of Radiology, 1995.
 - 4 D'Orsi CJ, Kopans DB. Mammographic feature analysis. *Semin Roentgenol* 1993;28:204-30.
 - 5 Bassett LW, Hendrick RE, Bassford TL, et al. Quality determinants of mammography. Clinical Practice Guideline no. 13. Rockville, Md.: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, October 1994; AHCPR publication no. 95-0632.
 - 6 Feig SA, Shaber GA, Patchefsky A. Analysis of clinical occult and mammographically occult breast tumors, *Am J Radiol*, 1977, 128:403-408.
 - 7 Kopans DB. Positive predictive value of mamagraphy, *Am J Radiol*, 1992, 158:521-526.
 - 8 Bird RE, Wallace TW, Yankaskas BC. Analysis of cancermissed at the screening mamography. *Radiology*, 1992, 184:613-617.
 - 9 Flanagan DA, Glading SB, Lovell FR. Can scintimammography reduce "unnecessary" biopsies? *Ann Surg*, 1998, 64:670-672.
 - 10 Khalkhali I, Villanueva-Meyer J, Edell SL, et al. Diagnostic accuracy of 99mTc-sestamibi breast imaging: multicenter trial results. *J Nucl Med*, 2000, 41:1973-1979.
 - 11 Feig S. Rol and evaluation of mammography and other imaging methods for breast cancer detection, diagnosis and staging. *Semin Nucl Med*, 1999, 29:3-15.
 - 12 Prats E, Aisa F, Abos MD, et al. Mammography and 99mTc MIBI scintimammography in suspected breast cancer. *J Nucl Med*, 1999, 40:296-301.
 - 13 Piccolo S, Lastoria S, Mainolfi C, et al. Technetium-99m-methylene diphosphonate scintimammography to image primary breast cancer. *J Nucl Med*, 1995, 36(5):718-724.
 - 14 Otha H, Komobuchi T, Adachi R, et al. 99mTc-HMDP accumulation in a phyllodes tumor of the breast. A case report. *Ann Nucl Med*, 1993, 34(1):18-23.
 - 15 Waxman AD, Ramanna L, Memsic LD, et al. Thallium scintigraphy in the evaluation of mass abnormalities of the breast. *J Nucl Med*, 1993, 34(1):18-23.
 - 16 Takahashi T, Moriya E, Miyamoto Y, et al. The usefulness of 201Tl scintigraphy for the diagnosis of breast tumors. *Nippon-Igaku-Hoshasen-Gakkai-Zasshi*, 1994, 54(7):644-649.
 - 17 Crowe JP, Adler LP, Shenk RA, et al. Positron emission tomography and breast masses: comparisson with clinical, mammographic and pathological findings. *AnnSurg Oncol*, 1994, 1(2):132-140.
 - 18 Flanagan FL, Dehdasti F, Siegel BA. PET in breast cancer. *Semin Nucl Med*, 1998, 28:290-302.
 - 19 Khalkhali I, Mena I, Jouanne E, et al. Tc99m-sestamibi prone breast imaging in patients with suspicion of breast cancer. Abstract, *J Nucl Med*, 1993, 34(5):139P.
 - 20 Khalkhali I, Mena I, Jouanne E. Prone scintimammography in patients with suspicion of carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg*, 1994, 178:491-497.
 - 21 Palmedo H, Schomburg A, Grumwald F, et al. Technetium-99m MIBIscintimammography for suspicious breast lesions. *J Nucl Med*, 1996, 37:626-630
 - 22 Taillefer R. The role of Tc99m-sestamibi and other conventional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis. *Semin Nucl Med*, 1999, 29:16-40.
 - 23 Bombardieri E, Crippa F, Maffioli L, et al. Nuclear medicine techniques for the study of breast cancer. *Eur J Nucl Med*, 1997, 27:809-824.
 - 24 Kashyap R, Babbar A, Sahai I, et al. Tc99m(V)-DMSA imaging: a new approach to studying metastases from breast carcinoma. *Clin Nucl Med*, 1992, 17:119-122.
 - 25 Wulfrank DA, Schelstraete KH, Small F, et al. Analogy between tumor uptake of technetium(V)-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA) and technetium-99m-MDP. *Clin Nucl Med*, 1989, 14:588-593.
 - 26 Lam AS, Kettle AG, O'Doherty MJ et al. Pentavalent DMSA imaging in patients with bone metastases. *Nucl Med Commun*, 1997, 18:907-914.
 - 27 Papantoniou V, Christodoulidou J, Papadaki E, et al. 99mTc-(V)DMSA scintimammography in the assessment of breast lesions: comparative study with 99mTc-MIBI. *Eur J Nucl Med*, 2001, 28:923-928.
 - 28 Ambrus E, Rajtar M, Ormandi K, et al. Value of 99mTc-MIBI and 99mTc-(V)DMSA scintigraphy in evaluation of breast mass lesions. *Anticancer Res*, 1997, 17:1559-1606.
 - 29 Cwikla JB, Buscombe JR, Kolasinska AD, et al. Correlation between uptake of Tc-99m sestaMIBI and prognostic factors in breast cancer. *Anticancer Res*, 1999, 19:2299-2304.
 - 30 Sun SS, Hsieh J, Tsai S, et al. Expression of mediated P-glycoprotein multidrug resistance related to Tc-99m MIBI scintimammography results. *Cancer Lett*, 2000, 153:95-100.
 - 31 Kabasakal L, Losker K, Hayward M, et al. Tecnetium-99m sestamibi uptake in human breast carcinoma cell lines displaying glutathione-associated drug-resistance. *Eur J Nucl Med*, 1996, 23:568-570.
 - 32 Khalkhali I, Mena I, Diggles L. Review of imaging techniques for the diagnosis of breas cancer: a new role of prone scintimammography using technetium-99m-sestamibi. *Eur J Nucl Med*, 1994, 21(4):357-362.
 - 33 Kao CH, Wang SJ, Liu TJ. The use of technetium-99m-methoxy-isobutylisonitrile breast scintigraphy to evaluate palpable breast masses. *Eur J Nucl Med*, 1994, 21(5):432-436.
 - 34 Kao CH, Wang SJ, Yeh SH. Tc-99m-sestamibi uptake in breast carcinoma and axillary lymph node metastases. *Clin Nucl Med*, 1994, 19(19):898-900.
 - 35 Khalkhali I, Cutrone J, mena I, et al. Scintimammography: the complementary role of Tc-99m-sestamibi prone breast imaging for the diagnosis of breast carcinoma. *Radiology*, 1995, 196(2):421-426.
 - 36 Villanueva-Meyer J, Leonard Jr MH, Briscoe E, et al. Mammoscintigraphy with technetium-99m-sestamibi in suspected breast cancer. *J Nucl Med*, 1996, 37(6):926-930.
 - 37 Cistaro A, Bonazzi G, Bello M, et al. Breast carcinoma and the axillary lymph node status: The use of 99mTc-sestamibi scintimammography for the diagnosis and preoperative staging. Preliminary results. *Minerva Chir*, 1997, 52(10):1177-1182.
 - 38 Palmedo H, Schomburg A, Grumwald F, et al. Scintimammography with Tc-99m-sestamibi in patients with

- suspicion of primary breast cancer. *Nucl Med Biol*, 1996, 23(6):681-684.
- 39 Taillefer R, Robidoux A, Lambert R, et al. Technetium-99m-sestamibi prone scintimammography to detect breast cancer and axillary lymph node involvement. *J Nucl Med*, 1995, 36(10):1758-1765.
 - 40 Palmedo H, Biersack HJ, Lastoria S, et al. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: results of a prospective European multicentre trial. *Eur J Nucl Med*, 1998, 25:375-385.
 - 41 Waxman A. The role of 99mTc-methoxy-isobutylisonitrile in imaging breast cancer. *Semin Nucl Med*, 1997, 27:40-54.
 - 42 Khalkhali I, Villanueva-Meyer J, Edell SL, et al. Diagnostic accuracy of 99mTc-sestamibi breast imaging multicenter trial results. *J Nucl Med*, 2000, 41:1973-1979.
 - 43 Buscombe C, Cwikla J, Holloway B, et al. Prediction of the usefulness of combined mammography and scintimammography in suspected primary breast cancer using ROC curves. *J Nucl Med*, 2001, 42:3-8.
 - 44 Cárdenas R, Ceballos F, Plaza J, et al. La gammagrafía mediante 99mTc-sestamibi en pacientes con sospecha de cáncer de mama. *Oncología*, 1998, 8(2):215-226.
 - 45 Massardo T, Alonso O, Kabasakal L, et al. Diagnostic value of 99mTc-methylene diphosphonate and 99mTc-pentavalent DMSA compared with 99mTc-sestamibi for palpable breast lesions. *J Nucl Med*, 2002, 43(7):882-888.
 - 46 Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer*, 1999, 80:827-841.
 - 47 Howarth D, Sillar R, Clark D, et al. Technetium-99m sestamibi scintimammography: the influence of histopathological characteristics, lesion size and presence of carcinoma in situ in the detection of breast carcinoma. *Eur J Nucl Med*, 1999, 26:1475-1481.
 - 48 Borst P, Pinedo HM. Drug resistance. In: Peckham M, Pinedo HM, Veronesi U, eds. *Oxford Textbook of Oncology*. Oxford, UK: Oxford University Press; 1995:586-601.
 - 49 Croop JM, Gros P, Housman DE. Genetics of multidrug resistance. *J Clin Invest*, 1988, 81:1203-1309.
 - 50 Bradley G, Ling V. P-glycoprotein, multidrug resistance and tumor progression. *Cancer Metastasis Rev*, 1994, 13:223-233.
 - 51 Pastan I, Gottesman N. Multiple-drug resistance in human cancer. *N Engl J Med*, 1997, 316:1388-1393.
 - 52 Fojo AT, Shen DW, Mickley LA, et al. Intrinsic drug resistance in human kidney cancer is associated with expression of a human multidrug-resistance gene. *J Clin Oncol*, 1987, 5:1922-1927.
 - 53 Goldstein LJ, Galski H, Fojo A, et al. Expression of a multidrug resistance gene in human cancers. *J Natl Cancer Inst*, 1989, 81:116-124.
 - 54 Kaye SB. Multidrug resistance: clinical relevance in solid tumors and strategies for circumvention. *Curr Opin Oncol*, 1998, 10(suppl 1):S15-S19.
 - 55 Ford JM, Hait WN. Pharmacology of drugs that alter multidrug resistance in cancer. *Pharmacol Rev*, 1990, 42:155-199.
 - 56 Goldstein LJ. MDR1 gene expression in solid tumors. *Eur J Cancer*, 1996, 32A:1039-1050.
 - 57 Wang CS, LaRue H, Fortin A, et al. mdr1 mRNA expression by RT-PCR in patients with primary breast cancer submitted to neoadjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treat*, 1997, 45:63-74.
 - 58 Verrelle P, Meissonier F, Fonck Y, et al. Clinical relevance of immunohistochemical detection of multidrug resistance P-glycoprotein in breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 1991, 83:111-116.
 - 59 Wallner J, Depisch D, Hopfner M, et al. MDR1 gene expression and prognostic factors in primary breast carcinomas. *Eur J Cancer*, 1991, 27:1352-1355.
 - 60 Trock BJ, Leonessa F, Clarke F. Multidrug resistance in breast cancer: a meta-analysis of MDR1/gp170 expression and its possible functional significance. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89:917-931.
 - 61 Trump DL, Smith DC, Ellis PG, et al. High-dose oral tamoxifen: a potential multidrug-resistance-reversal agent: phase I trial in combination with vinblastine. *J Natl Cancer Inst*, 1992, 84:1811-1816.
 - 62 Weinlander G, Kornek G, Raderer M, et al. Treatment of advanced colorectal cancer with doxorubicin combined with two potential multidrug-resistance-reversal agents: high-dose oral tamoxifen and dexverapamil. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1997, 123:452-455.
 - 63 Samuels BL, Hollis DR, Rosner GL, et al. Modulation of Vinblastine resistance in metastatic renal cell carcinoma with cyclosporine A or tamoxifen: a cancer and leukemia group B study. *Clin Cancer Res*, 1997, 3:1977-1984.
 - 64 Mubashar M, Harrington KJ, Chaudhary KS, et al. 99mTc-sestamibi imaging in the assessment of toremifene as a modulator of multidrug resistance in patients with breast cancer. *J Nucl Med*, 2002, 43(4):519-525.
 - 65 Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, et al. Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Res*, 1993, 53:977-984.
 - 66 Ballinger JR, Hua HA, Berry BW, et al. 99mTc-sestamibi as an agent for imaging P-glycoprotein-mediated multi-drug resistance: in vitro and in vivo studies in a rat breast tumor cell line and its doxorubicin-resistant variant. *Nucl Med Commun*, 1995, 16:253-257.
 - 67 Moretti JL, Caglar M, Boaziz C, et al. Sequential functional imaging with technetium-99m hexakis-2-methoxyisobutylisonitrile and indium-111 octreotide: can we predict the response to chemotherapy in small cell lung cancer? *Eur J Nucl Med*, 1995, 22:177-180.
 - 68 Moretti JL, Azaloux H, Boisseron D, et al. Primary breast cancer imaging with technetium-99m sestamibi and its relation with P-glycoprotein overexpression. *Eur J Nucl Med*, 1996, 23:980-986.
 - 69 Del Vecchio S, Ciarniello A, Potena MI, et al. In vivo detection of multidrug resistant (MDR1) phenotype by technetium-99m sestamibi scan in untreated breast cancer patients. *Eur J Nucl Med*, 1997, 24:150-159.
 - 70 Del Vecchio S, Ciarniello A, Pace L, et al. Fractional retention of technetium-99m-sestamibi as an index of glycoprotein P-expression in untreated breast cancer patients. *J Nucl Med*, 1997, 38:1348-1351.
 - 71 Kostakoglu L, Elahi N, Kiratli P, et al. Clinical validation of the influence of P-glycoprotein on technetium-99m-sestamibi uptake in malignant tumors. *J Nucl Med*, 1997,



- 38:1003-1008.
- 72 Palmedo H. What can we expect from MDR breast cancer imaging with sestamibi? *J Nucl Med*, 2002, 43(4):526-530.
 - 73 Kostakoglu L, Ruracan S, Ergun EL, et al. Influence of the heterogeneity of P-glycoprotein expression on technetium-99m-MIBI uptake in breast cancer. *J Nucl Med*, 1998, 39:1021-1026.
 - 74 Kao CH, Tsai SC, Liu TJ, et al. P-glycoprotein and multidrug resistance-related protein expression in relation to technetium-99m-methoxyisobutylisonitrile scintimammography findings. *Cancer Res*, 2001, 61:1412-1414.
 - 75 Duran Cordobes M, Starzec A, Delmon-Moingeon L, et al. Technetium-99m-sestamibi uptake by human benign and malignant breast tumor cells: correlation with mdx gene expression. *J Nucl Med*, 1996, 37:286-289.
 - 76 Piwnica-Worms D, Rao VV, Kronauge JF, et al. Characterization of multidrug resistance P-glycoprotein transport function with an organo-technetium cation. *Biochemistry* 1995, 34:12210-12220.
 - 77 Ballinger JR, Sheldon KM, Boxen I, et al. Differences between accumulation of 99mTc-MIBI and 201Tl-Chloride in tumor cells: role of P-glycoprotein. *Q J Nucl Med*, 1995, 39:122-128.
 - 78 Ballinger JR, Bannerman J, Boxen I, et al. Technetium-99m-tetrofosmin as a substrate for P-glycoprotein: in vitro studies in multidrug-resistant breast tumor cells. *J Nucl Med*, 1996, 37:1578-1582.
 - 79 Tungall JK, Ballinger JR, Tannock IF. Influence of cell concentration in limiting the therapeutic benefit of P-glycoprotein reversal agents. *Int J Cancer*, 1999, 81:741-747.
 - 80 Kirk J, Houllbrouk, Stuart NS, et al. Selective reversal of vinblastine resistance in multidrug-resistance cell lines by tamoxifen, toremifene and their metabolites. *Eur J Cancer*, 1993, 29:1152-1157.
 - 81 Urasaki Y, Ueda T, Nakamura T. Circumvention of daunorubicin resistance by a new tamoxifen derivative, toremifene, in multidrug-resistant cell line. *Jpn J Cancer Res*, 1994, 85:659-664.
 - 82 Baker WJ, Maenpaa JU, Wurz GT, et al. Toremifene enhances cell cycle block and growth inhibition by vinblastine in multidrug resistant human breast cancer cells. *Oncol Res*, 1993, 5:207-212.
 - 83 Wiebe V, Koester S, Lindberg M, et al. Tamoxifen and its metabolites enhance doxorubicin accumulation in estrogen receptor negative multidrug resistant human breast cancer cells. *Invest New Drugs*, 1992, 10:63-71.
 - 84 DeGregorio MW, Ford JM, Benz CC, et al. Toremifene: pharmacologic and pharmacokinetic basis of reversing multidrug resistance. *J Clin Oncol*, 1989, 7:1359-1364.