

Utilidad de la gamagrafía con 99mTc-L-cisteína para la detección del cáncer de mama.

Yamilé Peña Quián¹; Alejandro Perera Pintado¹; Leonel A. Torres Aroche¹; Aida Gisela González²; Eva Salomón Zaldivar³; Andria Peña Coego³; Marilyn Pérez Valdés¹; Marco A. Coca Pérez¹; Juan F. Batista Cuellar¹; Anaís Prats Capote¹.

*Centro de Investigaciones Clínicas, Ciudad de La Habana, Cuba¹
Departamento de Ginecología y Ultrasonido del Policlínico Rampa, Ciudad de la Habana, Cuba²
Hospital Clínico-Quirúrgico "Joaquín Albarrán", Ciudad de La Habana, Cuba³*

Resumen

Para determinar la utilidad de los estudios gammagráficos con 99mTc-L-cisteína, en la detección del cáncer de mama, fueron estudiadas 100 pacientes mujeres mediante ultrasonido, mamografía y gamagrafía. Las imágenes gammagráficas fueron adquiridas a los 15 minutos y una hora después de la inyección del radiofármaco. Los resultados histopatológicos constituyeron la prueba de confirmación: 64 pacientes fueron concluidos como portadoras de carcinoma de mama y 36 con lesiones benignas. Los valores de sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de los estudios gammagráficos fueron: 98,4%, 94,4 % y 97%, respectivamente. El valor predictivo positivo fue 96,9% y el valor predictivo negativo fue 97,1%. Existió infiltración metastásica de los ganglios axilares en 20 de las pacientes estudiadas; 70% fueron detectados por la gamagrafía con 99mTc-L cisteína. Conclusión: La gamagrafía con 99mTc-L-cisteína resultó útil para la detección del cáncer de mama.

Palabras claves: cáncer de mama; cisteína; aminoácido; gamagrafía.

Abstract

To determine the usefulness of scintigraphic studies with 99mTc-L-cysteine in the detection of breast cancer, 100 female patients were studied by ultrasound, mammography and scintigraphy. The scintigraphic images were acquired at 15 minutes and one hour after injection of the radiopharmaceutical. Histopathologic results were the confirmation test: 64 patients were completed as having breast carcinoma and 36 benign lesions. The scintigraphic studies obtained value of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of: 98.4%, 94.4% and 97% respectively. The positive predictive value was 96.9% and the negative predictive value was 97.1%. There was infiltration of axillary lymph nodes in 20 of the patients studied, 70% were detected by 99mTc-L-cysteine. Conclusion: 99mTc-L-cysteine was useful for the detection of breast cancer.

Key words: breast cancer; cysteine; amino acid; scintimammography.

Introducción

Los tumores de mama son la causa más común de cáncer en la mujer, constituyendo un problema grave en la actualidad para la salud social^[1-2].

Durante décadas trazadores como el ^{99m}Tc -DTPA, ^{99m}Tc -pertechnetato o el ^{67}Ga , fueron estudiados en la valoración del cáncer de mama, pero los resultados obtenidos fueron desalentadores^[3,4]. La aparición de nuevos radiofármacos, como el ^{201}Tl , ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -tetrofosmín, o la aplicación de trazadores clásicos pero con una nueva orientación, como el ^{99m}Tc -MDP, ha permitido desarrollar la gamagrafía de mama^[5,6]. A partir de 1992 comienzan a aparecer los primeros trabajos publicados sobre ^{99m}Tc -MIBI en cáncer de mama convirtiéndose este radiotrazador en el de elección^[6,7].

En la última década la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y los equipos híbridos PET-CT han abierto una amplia posibilidad para el diagnóstico y la estadificación del cáncer de mama. La PET-18FDG es una técnica de imagen que pone en evidencia los cambios del metabolismo glicolítico que de forma muy precoz se manifiestan a lo largo de todo el proceso tumoral. No obstante, su principal limitación en el cáncer de mama es la detección de lesiones tumorales de pequeño tamaño o de micrometástasis ganglionares axilares, además de que los costos de los estudios son elevados, lo que dificulta su empleo sistemático en los países de menos recursos^[8].

En nuestros días, la búsqueda de nuevos radiofármacos propios del organismo y por ende menos tóxicos es un objetivo importante de investigación, existe gran tendencia a buscar sustancias de bajo peso molecular que sean propias del organismo, para

emplearlas como radiofármacos y marcadores tumorales.

La Cisteína es un aminoácido no esencial azufrado que puede oxidarse y dar Cistina. Se sintetiza a partir de la Metionina, que es un aminoácido esencial, por medio de dos reacciones: transmetilación, en la que la Metionina se transforma en Homocisteína y transulfuración, en la que la Homocisteína pasa a ser Cisteína. Este aminoácido va a formar parte de proteínas de gran importancia biológica como son la Taurina y el Glutatión. Junto con la Cistina, realiza una función de desintoxicación, en concreto actúa como antagonista de los radicales libres. La Cisteína es un aminoácido que interviene en la producción de diferentes moléculas de carácter proteico (anticuerpos, enzimas, hormonas y otras) en el organismo^[9-10]. En el caso de los tumores se ha determinado que está relacionada con los mecanismos de resistencia de éstos a determinados agentes citostáticos^[11-12].

Cuando existe una lesión tumoral, las células que la forman, muestran un incremento en su metabolismo y en la mitosis, respecto al tejido adyacente, lo cual hace que requieran grandes cantidades de aminoácidos para la producción de las moléculas proteicas que necesitan para mantener sus funciones. De ahí que diferentes aminoácidos y sus derivados hayan sido utilizados para la detección de tumores malignos. La facilidad de marcaje de la Cisteína con ^{99m}Tc , la convierte en este sentido en un buen candidato como radiofármaco en la detección de neoplasias. Estudios anteriores muestran la utilización de la Cisteína como detector de tumores malignos, aunque estos aun son escasos y no concluyentes^[13-17].

El objetivo del presente trabajo fue determinar la utilidad de los estudios gammagráficos con ^{99m}Tc -L-cisteína en la detección de tumores malignos de mama.

Método

Se incluyeron 100 pacientes femeninas, provenientes de la consulta de oncología del Hospital Clínico-Quirúrgico "Joaquín Albarrán" (Ciudad de La Habana, Cuba) con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

Mujeres mayores de 18 años con nódulo palpable y sospecha de cáncer de mama, que debían ser sometidas a cirugía y biopsia post-quirúrgica, pacientes que estuviesen de acuerdo en participar voluntariamente en el ensayo y lo expresaran por escrito mediante la firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Pacientes embarazadas o lactando, pacientes que no cumplan los criterios de inclusión.

El ultrasonido se realizó con el objetivo fundamental de valorar las lesiones como sólidas o líquidas. Se consideró positivo los tumores sólidos. La mamografía fue realizada empleando las técnicas convencionales para screening, se obtuvieron vistas mediolateral y craneocaudal, frecuentemente se complementó con vistas oblicuas adicionales e imágenes de amplificación. En el informe se confeccionó considerando cuatro criterios: Positiva, Sospechosa, Indeterminada y Negativa.

Radiofármacos, preparación, control de calidad y dosis a inyectar

^{99m}Tc -L-cisteína: Se diluyó un kit liofilizado de pirofosfato de sodio

(CENTIS, Cuba) con 5 mL de solución salina fisiológica (NaCl 0.9%), previamente gaseada con nitrógeno. De esa solución se tomó 0.1 mL y se le adicionó a un vial al vacío, que contenía 2mg de L-cisteína en 0.5 mL de hidrógenocarbonato de sodio 0.1M. Posteriormente, se le adicionó 1295 MBq (35 mCi) de pertechnetato de sodio eluido de un generador de ^{99m}Mo - ^{99m}Tc (CENTIS, Cuba) y se incubó durante 10 min a temperatura ambiente.

El control de calidad se realizó mediante cromatografía de papel ascendente, empleando tiras de papel Whatman 3MM de 5 x 80mm. Como fases móviles se usaron metiletilcetona y solución salina (NaCl 0.9%). En la primera corre con el frente el tecnecio libre, mientras que la ^{99m}Tc -L-cisteína y el radiocoloide permanecen en el punto de aplicación. En la segunda migran con el frente el ^{99m}Tc -L-cisteína y el tecnecio libre, quedando en el punto de aplicación el radiocoloide.

Las imágenes gammagráficas fueron adquiridas en una cámara gama (Siemens DIACAM, EEUU), después de la administración endovenosa de 2 mg de L-cisteína marcada con 925-MBq (20mCi) de ^{99m}Tc , en la vena dorsal del pie. Se tomaron vistas planas utilizando un colimador de alta resolución y bajas energías, ventana de $\pm 20\%$ centrada en el fotopico de 140 keV, matriz 256 x 256 y 10 min de adquisición como condición de parada. Las imágenes se adquirieron a los 15 minutos y una hora después de la inyección siguiendo la siguiente secuencia: vista lateral de la mama sospechosa, vista lateral de la mama contralateral y vista anterior. Las axilas fueron visualizadas en todas las proyecciones.

Criterio de interpretación de la gammagrafía

Toda captación focal o multifocal de ^{99m}Tc -L-cisteína fue considerada como sugestiva de malignidad independientemente de su grado de captación. Las imágenes adquiridas fueron evaluadas por tres especialistas y el resultado se emitió por consenso. Se calculó, además, la relación tumor fondo (T/F) ubicando regiones de interés (RI) sobre la lesión y sobre el área adyacente normal.

Análisis Estadístico

La sensibilidad, especificidad, exactitud, valor predictivo positivo (VPP), y el valor predictivo negativo (VPN), fueron determinados. Los resultados histopatológicos obtenidos mediante biopsia, constituyeron la prueba de confirmación. Las lesiones axilares fueron evaluadas por separado. Los restantes valores fueron expresados como la media \pm desviación estándar. Se usó la prueba de t-Student de dos colas para comparar las relaciones de Tumor/Fondo temprana y tardía con un nivel de significación $p < 0,05$.

Resultados

La media de la edad de las pacientes estudiadas fue de 47 ± 13 años. El tamaño mínimo de las lesiones tumorales mamarias estudiadas fue de un centímetro, el máximo fue de cinco centímetros. La media del tamaño de las lesiones tumorales estudiadas fue de 2,2

± 1 centímetro. Según resultado histológico 64 pacientes (64%) fueron carcinomas de mama y 36 lesiones benignas de la mama (36%).

El ultrasonido mostró los siguientes resultados:

46 verdaderos positivos (VP), 26 verdaderos negativos (VN), 10 falsos positivos (FP) y 18 falsos negativos (FN) de cáncer de mama. Los valores de sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica fueron de 71.8%, 72.2 %, 72.0%, respectivamente, el valor predictivo positivo (VPP) fue de 82.1 % y el valor predictivo negativo (VPN) fue de 59.0%. El coeficiente Kappa fue de $K = 0.165$.

La mamografía obtuvo según sus criterios de interpretación:

46 casos positivos, 24 sospechosos, 12 indeterminados y 18 negativos de cáncer de mama (tabla 1). El análisis de los casos positivos y negativos comparados con los resultados histológicos concluyó con: 38 VP, 10 VN, 8 FP y 8 FN. Entre los casos reportados como sospechosos existieron 14 positivos y 10 negativos, y entre los reportados indeterminados 4 positivos y 8 negativos de cáncer de mama. Los valores de sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica encontrados fueron de 82.6%, 55.5% y 75 %, respectivamente. El VPP fue de 82.6 % y el VPN de 55.5%. El coeficiente Kappa resultó $k = 0.335$.

Tabla 1. Comparación de los resultados obtenidos por la mamografía y la biopsia post-quirúrgica.

Resultados de la mamografía	Histología*		
	Positiva	Negativa	Total
Positiva	38	8	46
Sospechosa	14	10	24
Indeterminada	4	8	12
Negativa	8	10	18
Total	64	36	100
*Positiva o Negativa de cáncer.			

En la tabla 2 puede observarse la distribución de las pacientes según los resultados histopatológicos y el número de casos reportados como positivos por la gamagrafía con ^{99m}Tc -L-cisteína. Los estudios gamagráficos mostraron: 63 VP, 34 VN, 2 FP y 1 FN, los valores de sensibilidad, especificidad, exactitud diagnóstica fueron de 98.4%, 94.4 %,

97%, respectivamente, el Valor predictivo positivo fue 96.9%, y el Valor predictivo negativo fue 97.1%. El coeficiente Kappa resultó de $k = 0.934$. La comparación de los resultados obtenidos por la mamografía y la gamagrafía con ^{99m}Tc -L-cisteína pueden observarse en el gráfico 1.

Tabla 2. Resultados de los estudios gammagráficos en relación con los resultados histológicos obtenidos mediante la biopsia post quirúrgica.

Resultados Histológicos	n	Gamagrafía con ^{99m}Tc -L-cisteína**
Carcinoma Ductal Infiltrante	52	51
Carcinoma Lobulillar	12	12
Displasia	16	0
Enfermedad Fibroquística	4	0
Hiperplasia Epitelial Atípica	4	1
Tumor Phyllodes	2	1
Fibroadenoma	10	0
Total	100	65
** Número de casos con estudio gammagráficos positivos.		

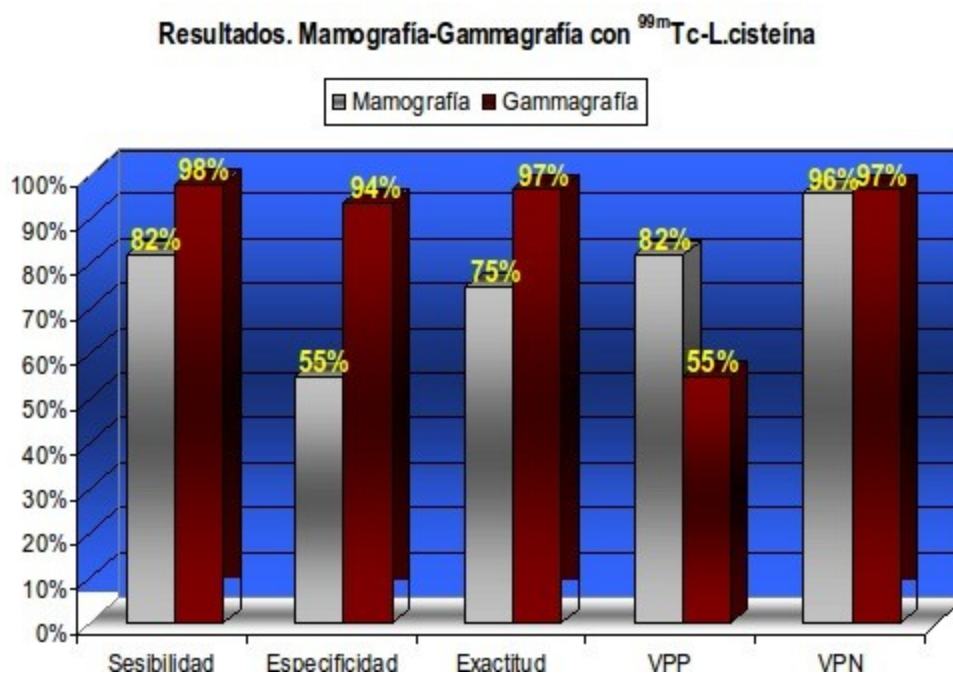


Gráfico 1. Comparación de los resultados mamografía-gamagrafía con ^{99m}Tc- L-cisteína. Porcentaje de casos detectados por ambas técnicas.

VPP: Valor predictivo positivo.

VPN: Valor predictivo negativo.

La mayoría de los tumores diagnosticados fueron encontrados en la mama izquierda. En 20 de las pacientes se realizó disección ganglionar, respondiendo a los resultados de la biopsia durante el acto quirúrgico. El 70% de estas pacientes (n=14) habían mostrado captación axilar en la gamagrafía con ^{99m}Tc-L-cisteína.

El tamaño menor de las lesiones visualizadas por los procedimientos de imágenes empleados fue de 1 cm. En la figura 1 y 2 se muestran las imágenes

gamagráficas de dos pacientes con carcinoma de mama.

La relación tumor/fondo fue calculada para los estudios gamagráficos con ^{99m}Tc-L-cisteína. La media de la relación Tumor/Fondo de los estudios a los 15 minutos fue de $1,87 \pm 0,27$ y la media de la relación Tumor/Fondo a la hora post-inyección fue de $2,03 \pm 0,70$. La prueba t-Student de dos colas mostró que no existió diferencias significativas entre estas dos magnitudes ($p = 0,438$).

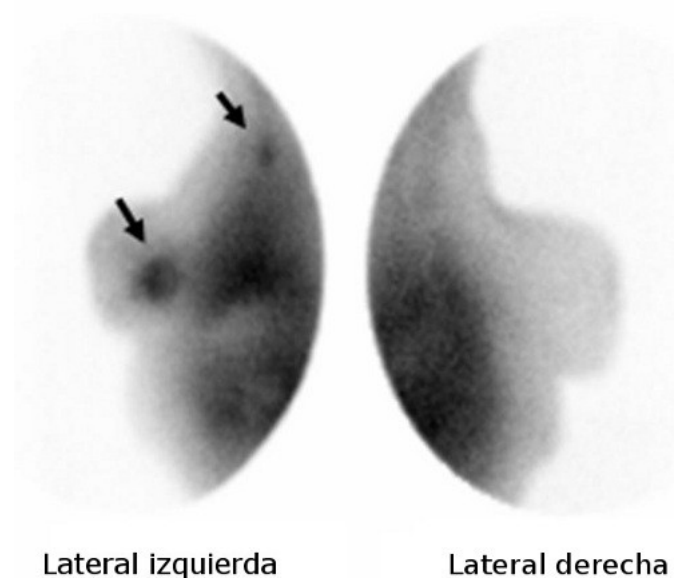


Figura 1. Vistas gammagráficas, laterales, Izquierda y derecha a los 15 minutos post inyección en una paciente de 45 años con nódulo de 4 cm. en la mama izquierda, se observa captación del ^{99m}Tc -L-cisteína en área del tumor y además en región axilar. El resultado histopatológico post quirúrgico reportó un carcinoma ductal infiltrante con metástasis en ganglios axilares.

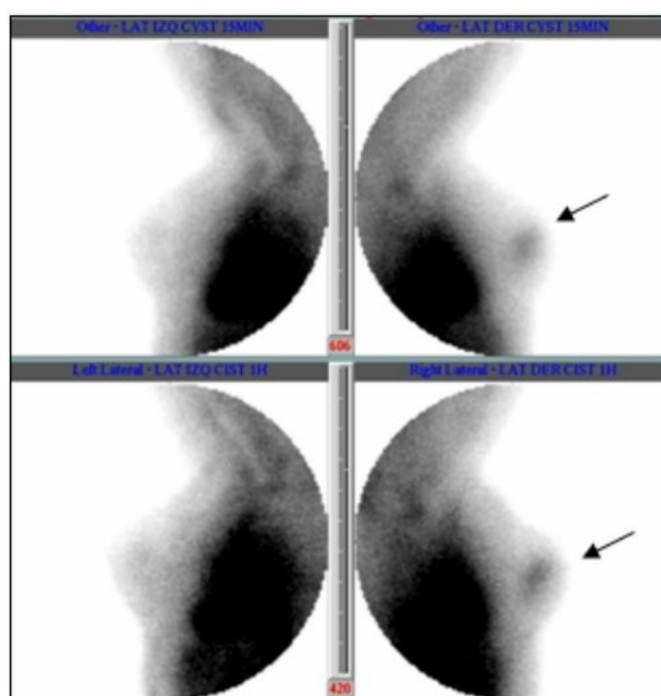


Figura 2. Vistas laterales izquierda y derecha a los 15 minutos y una hora post inyección de una paciente de 58 años de edad con nódulo de 2,5 centímetro en la mama derecha. Se observa captación del ^{99m}Tc -L-cisteína en el área del tumor. El resultado histopatológico post quirúrgico reportó un carcinoma lobulillar.

Discusión

Varios estudios han confirmado la utilidad de la gamagrafía con ^{99m}Tc -MIBI en el diagnóstico de pacientes con cáncer de mama^[6,7,18,19]. El resultado global de estos es en general bueno, reportándose valores de sensibilidad en un rango de 84% a 92% y de especificidad entre 72% y 100%^[6,7].

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET), los equipos híbridos PECT-CT y la detección del ganglio centinela, han demostrado una vasta posibilidad para el diagnóstico y la estadificación del cáncer de mama^[20,21]. No obstante, no es posible realizar con frecuencia estas técnicas en países de escasos recursos.

En la actualidad, existe un interés marcado por la búsqueda de sustancias de bajo peso molecular que sean propias del organismo. La Cisteína es uno de los veintidós aminoácidos que utilizan las células para sintetizar proteínas, está codificada en el ARN mensajero y puede ser encontrada en muchas proteínas por todo el cuerpo. La N-acetyl y la L-cysteína (NAC) son una forma modificada de la Cisteína. La Cisteína y la NAC han demostrado un crecimiento de los niveles de antioxidantes, además la Cisteína está formada por azufre, que es necesario para la estructura proteínica, la actividad enzimática, y el metabolismo de la energía^[9,10].

Se ha planteado por algunos autores la posibilidad de marcar el aminoácido L-cisteína con ^{99m}Tc y emplearlo en el diagnóstico de determinadas neoplasias malignas^[13-16]. Ercan y colaboradores lo han empleado de forma experimental como marcador inflamatorio^[22]. No obstante, las muestras de los pacientes estudiados han sido muy pequeñas y se reportan escasos trabajos.

En el presente estudio, la gamagrafía con ^{99m}Tc -L-cisteína alcanzó valores muy superiores a los mostrados por la mamografía. La media de la edad de las pacientes mostró que se trataban de mujeres jóvenes, donde la densidad del tejido mamario es mayor y por ende es donde mayor utilidad reporta el empleo de los estudios gammagráficos y mayores limitaciones presenta la mamografía. Al comparar los valores de sensibilidad, especificidad y exactitud con los obtenidos por otros autores que han empleado gamagrafía con ^{99m}Tc -MIBI, podemos ver que son muy similares, con la ventaja por parte de la Cisteína de ser un componente propio del organismo, que se obtiene a muy bajo costo y donde el marcaje constituye un proceder muy sencillo.

La comparación de los valores de la media relación tumor/fondo obtenida por la gamagrafía con ^{99m}Tc -L-cisteína a los 15 minutos y una hora después de administrado el radiofármaco no presento diferencias significativas, ni variación importante de acuerdo al tamaño del tumor, por consiguiente, se puede concluir que son útil ambos tiempos para la visualización de los tumores de mama.

Sólo uno de los casos estudiados con cáncer de mama no fue detectado por la gamagrafía con ^{99m}Tc -L-cisteína, mostrando imágenes negativas. Los resultados histopatológicos, reportaron un carcinoma ductal infiltrante. Se trató de una mujer, blanca, de 50 años, con un nódulo de 2 cm en el cuadrante inferior interno de la mama izquierda, este cuadrante se caracteriza por ser de difícil valoración no solo en los estudios gammagráficos, sino además por otros métodos de imagen.

Otra importante causa de falsos negativos en la gamagrafía es la relacionada con los tumores que

presentan resistencia a la quimioterapia. Estudios previos muestran que en estos casos ocurre una eliminación muy rápida de determinados productos por las células malignas, las cuales poseen una sobre expresión a nivel de la membrana citoplasmática, de una glicoproteína llamada P (Pgp) [6, 23], esto puede originar imágenes gammagráficas falsas negativas por salida muy rápida del radiofármaco del exterior de la célula. Algunos estudios previos relacionan a la Cisteína con los mecanismos de resistencia a determinados agentes citostáticos^[11-12]. Se constató con posterioridad, durante el seguimiento evolutivo de esta paciente, la mala respuesta al tratamiento, lamentablemente no fue posible la determinación de la expresión de P-glicoproteína.

La mayoría de los casos reportados por la mamografía como sospechosos y cuatro de los casos indeterminados, fueron identificados por la biopsia como cáncer mama. Estos fueron detectados con precisión como positivas de malignidad en las imágenes gammagráficas con ^{99m}Tc-L-cisteína, aun en aquellas pacientes con mamas densas. Todo lo anterior demuestra que la gammagrafía con ^{99m}Tc-L-cisteína puede ayudar y resultar muy útil en la evaluación de casos con resultados de mamografía dudosos.

Existieron dos imágenes falsas positivas. Uno de ellos correspondió a una mujer 43 años de edad con un nódulo de dos centímetros en el cuadrante superior externo de la mama derecha. En este caso la mamografía fue sospechosa y la biopsia demostró una hiperplasia epitelial atípica. Varios autores diferentes han informado resultados falsos positivos en las imágenes de la gammagrafía en pacientes con trastornos hiperproliferativos^[24,25].

Se ha reportado que los pacientes con enfermedad proliferativa, sobre todo si ésta es atípica, tienen un riesgo alto de cáncer de mama. Gupta P y colaboradores^[26] mostraron, que la captación de ^{99m}Tc-MIBI en las lesiones benignas de mama, podría asociarse con cambios proliferativos. Por consiguiente, en estos casos, podría asociarse las imágenes falsas positivas con lesiones pre-malignas. De igual modo el consumo de aminoácidos en este tipo de lesiones por parte de las células se ve incrementado en relación con las células del tejido adyacente lo que explicaría la captación de ^{99m}Tc-L-cisteína.

El otro caso falso positivo fue una mujer de 46 años de edad con un nódulo de 3 centímetro en el cuadrante superior externo de la mama izquierda. La biopsia reportó un tumor phyllodes. El tumor phyllodes es un neoplasma mixto de tejidos conjuntivos y epitelial, similar al fibroadenoma, pero es clínicamente diferente porque puede ser maligno, además en la histología difiere por alto nivel de células del estroma^[27]. Esto podría explicar la captación de ^{99m}Tc-L-cisteína en estos casos.

El grado de afectación axilar es el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama. En los últimos años existe un interés creciente en la evaluación de las regiones axilares mediante la gammagrafía, la detección del ganglio centinela y el estudio histológico de los ganglios sospechosos, con el objetivo de la valoración de la conducta terapéutica a seguir^[21]. En el presente estudio, los resultados histopatológicos de los ganglios axilares extraídos en el acto quirúrgico mostraron infiltración de la enfermedad en 20 de las pacientes. El 70% de las mujeres con infiltración de las cadenas ganglionares axilares fueron reportadas por la gammagrafía con ^{99m}Tc-L-cisteína.

No fue posible determinar el número total de ganglios afectados, ya que el tamaño menor de las lesiones visualizadas por los procedimientos de imágenes empleados fue de un centímetro, lo que pudiera estar relacionado a la baja resolución del equipo gammagráfico para el descubrimiento de volúmenes pequeños como nódulos linfáticos cuyo tamaño puede ser menor de un centímetro, así como la captación del fondo considerablemente más alta en la región axilar.

Posiblemente, el uso de nuevas cámaras gama dedicadas de mayor resolución pueda ser un camino a seguir en estos casos y mejore las posibilidades para este radiofármaco. Otra limitación del trabajo es el pequeño tamaño de la muestra estudiada. Ensayos clínicos en poblaciones mayores serían necesarios.

La mamografía es una técnica de indudable utilidad en el tamizaje y diagnóstico del cáncer de mama, tanto en lesiones clínicamente ocultas como en lesiones palpables [6], no obstante tiene algunas limitaciones. Es por esta razón que la gammagrafía de mama debe ser considerada una técnica

complementaria de la mamografía, que ayude a solventar algunas de sus principales limitaciones, tales como: diagnóstico de pacientes con mamas densas, lesiones de difícil valoración mamográfica, valoración de alteraciones mamarias después de la cirugía, la biopsias o radioterapia, diagnóstico de recurrencia del cáncer de mama, estudio en pacientes con prótesis mamarias, la selección de pacientes a los que realizar biopsias y el diagnóstico de cáncer de mama multifocal o bilateral [6]. De acuerdo a los resultados del presente estudio, en todas estas variantes los estudios gammagráficos con ^{99m}Tc -L-cisteína pudieran ser útil.

Conclusión

La gammagrafía con ^{99m}Tc -L-cisteína, constituyó un procedimiento diagnóstico de utilidad para la detección del cáncer de mama.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a la Asamblea de mujeres "Clara Campoamor" La Zubia, Granada, España.

Referencias

1. Anuario Estadístico. Dirección Nacional de Estadísticas. Ministerio de Salud Pública de Cuba, 2009.
2. World Health Organization. Fifty-eighth World Health Assembly, resolution WHA 58.22, Cancer Prevention and Control. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2005.
3. Bombardieri E, Crippa F, Maffioli L, Greco M. Nuclear medicine techniques for the study of breast cancer. Eur J Nucl Med 1997;24:809-24.
4. Waxman AD, Aktolun C. Breast cancer. In Aktolun C, Tauxe Wn (Eds.) Nuclear Oncology. Berlin, Heideberg, New York: Springer; 1999:143-62.
5. Taillefer R. The role of ^{99m}Tc -sestamibi and other conventional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis. Semin Nucl Med 1999;29:16-40.
6. Prats EP, García López F, Dolores Abós M et al. Gammagrafía de mama. Rev Esp Med Nucl 2001;20:47-67.

7. Peña Y, Peña A, Coca MA, Batista JF. Utilidad de la gamagrafía con ^{99m}Tc -MIBI como complemento de la mamografía en pacientes con sospecha de cáncer de mama de un área de salud de Ciudad Habana, Cuba. *Alasbimn Journal* 8(31): January 2006. Article N°AJ31-3.
8. Richter JA, García-Velloso MJ, Domínguez I, Quincoces G, Prieto E, Rodríguez Fraile M. Tomografía por emisión de positrones en el cáncer de mama. *Rev Med Univ Navarra* 2008; 52:4-12.
9. Avendaño, MC. (Coord.). Introducción a la química farmacéutica (3ª reimp.). Interamericana-McGraw-Hill. Madrid, 1996.
10. Devlin, TM. (Ed.). Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas (Tomos I y II) (2ª edición). Editorial Reverté, SA. Barcelona, 1988.
11. Giralt M, Lafuente A, Pujol F, Mallol J. Enhanced S-transferasa activity and glutathione content in human bladder cancer. Follow-up study: influence of smoking. *J Urol* 1993;149:1252-54.
12. Bia F, Nakanishi Y, Kawasaki M, et al. Immunohistochemical expression of glutathione s-transferase-pi can predict chemotherapy response in patients with non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 1996;78:416-21.
13. Wang AY, Liu RS. Evaluation of the biodistribution and in vivo biochemistry of ^{99m}Tc -cysteine and $^{99/99m}\text{Tc}$ -cysteine complexes. A potential renal imaging agent. *Nucl Med Biol* 1995;22:937-42.
14. Quián YP, Pérez MAC, Pintado AP, Batista JF. Scintigraphic images of breast cancer with Tc-^{99m} Cysteine. *Clin Nucl Med* 2006;31:357-8.
15. Noguera EC, Palazzo E, Borello A et al. ^{99m}Tc -Cisteína-Glucosamina (^{99m}Tc -CG) en la evaluación de pacientes con tumores malignos. Correlación histopatológica. *Alasbimn Journal* 2006;32.
16. Zhang SM, Willett WC, Selhub J et al. A prospective study of plasma total Cysteine and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2003;12:1188-93.
17. Jager PL, Meijer WG, Kema IP et al. L-3-[123I]Iodo-alpha-methyltyrosine scintigraphy in carcinoid tumors: correlation with biochemical activity and comparison with [111In-DTPA-D-Phe1]-octreotide imaging. *J Nucl Med* 2000;41:1793-800.
18. Mathieu I, Mazy S, Willemart B et al. Inconclusive triple diagnosis in breast cancer imaging: is there a place for scintimammography? *J Nucl Med* 2005;46:1574-81.
19. Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK et al. Residual tumor uptake of [^{99m}Tc]-sestamibi after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma predicts survival. *Cancer* 2005;103:680-8.
20. Niikura N, Ueno NT. The Role of 18F-FDG Positron Emission Tomography/Computed Tomography in staging primary breast cancer. *J Cancer* 2010;1:51-3.

21. De Cicco C, Cremonesi M, Luini A et al: Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998;39:2080-4.
22. Ercan MT, Gülaldi NC, Uysal U et al. Accumulation of ^{99m}Tc -Cysteine in experimental inflammatory lesions in comparison to ^{99m}Tc -glutamine and ^{99m}Tc -HIG. *Nuklearmedizin* 1997;36:265-9.
23. Bae KT, Piwnica-Worms D. Pharmacokinetic modeling of multidrug resistance P-glycoprotein transport of gamma-emitting substrates. *Q J Nucl Med* 1997;41:101-10.
24. Mulero F, Nicolas F, Roca V et al. Utilidad de la cuantificación de la captación del [^{99m}Tc] MIBI en neoplasias mamarias en la valoración preoperatorio de la agresividad tumoral. *Rev Esp Med Nucl* 2000;19:984-7.
25. Marshall C, Eremin J, El-Sheemy M et al. Monitoring the response of large (>3 cm) and locally advanced (T3-4, N0-2) breast cancer to neoadjuvant chemotherapy using (^{99m}Tc)-Sestamibi uptake. *Nucl Med Commun* 2005;26:9-15.
26. Gupta P, Waxman A, Nguyen K et al. Correlation of Tc-^{99m} -sestamibi uptake with histopathologic characteristics in patients with benign breast disease. *J Nucl Med* 1996;37:250.
27. Papantoniou V, Koutsikos J, Sotiropoulou M et al. Scintimammographic findings of phyllodes tumor of the breast in a double-phase study with $\text{Tc-}^{99m}(\text{V})$ DMSA and Tc-^{99m} MIBI: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:429-31.