

GAMMAGRAFÍA CON ^{99m}Tc-MIBI PARA EVALUACIÓN Y PREDICCIÓN DE RESISTENCIA A LA QUIMIOTERAPIA EN LINFOMAS

Yamilé Peña Quian¹, Alejandro Perera Pintado¹, Juan F. Batista Cuellar¹, Porfirio Hernández Ramírez², Anaís Prats Capote¹, Caridad Silva Marín³, Marco A. Coca Pérez¹, Ernesto Morales Pérez³, Andria Peña Coego³, Noresma Toirac Garcías³,

Yolaine Sánchez González¹, Rodobaldo Quesada Pozo¹

¹Centro de Investigaciones Clínicas (CIC)

Calle 34 N° 4501 e/ 45 y 47, Kohly, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba

²Instituto de Hematología,

³Hospital Carlos J. Finlay

yamilepq@infomed.sld.cu

Resumen

El objetivo del trabajo fue determinar la utilidad la gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI para evaluar y predecir de forma no invasiva una posible resistencia a la quimioterapia en pacientes con linfoma. Se evaluaron 152 pacientes (120 con linfomas y 32 con enfermedades benignas de los ganglios). La biopsia del ganglio constituyó el *gold standard*. Se adquirieron imágenes estáticas de tórax, abdomen y pelvis, a los 20 min, 2h, 3h y 4h después de la administración intravenosa de 925-1110 MBq (20-30 mCi) de ^{99m}Tc-MIBI. Se determinaron los índices de captación para cada tiempo y el índice de captación máxima (ICmax) del radiofármaco por paciente, el cual se comparó con la respuesta clínica y hematológica. Los estudios con ^{99m}Tc-MIBI mostraron valores de sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de 96%, 75% y 92%. Concluida la quimioterapia de los 120 casos estudiados con linfoma, 48 pacientes mostraron remisión completa de la enfermedad, 32 remisión parcial y 40 no respondieron a la quimioterapia. El análisis de los índices de captación máxima revelaron que un índice de captación máxima elevado (ICmax ≥6) es un indicador de buena respuesta a la quimioterapia, un índice de captación con valores medios (entre 3 y 6) se asocia a remisión completa o a remisión parcial y un índice de captación bajo (ICmax ≤3) es un indicador de no respuesta a la quimioterapia. La gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI resultó útil para la evaluación y predicción de resistencia a la quimioterapia en pacientes con linfoma.

SCINTIGRAPHY WITH ^{99m}Tc-MIBI IN THE ASSESSMENT AND THE PREDICTION OF MULTIDRUG RESISTANCE IN PATIENTS WITH LYMPHOMA

Abstract

To determine the utility of scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI for non-invasively assessment and prediction of multidrug resistance in patients with lymphoma. 152 patients were evaluated (120 with lymphoma and 32 with benign diseases of the lymph nodes). The biopsy of lymph nodes constituted the gold standard. Static images of thorax, abdomen and pelvis were acquired at 20 min, 2h, 3h and 4h after the intravenous administration of 925-1110 MBq (20-30 mCi) of ^{99m}Tc-MIBI. The uptake indexes were determined for each time and the index of maximum uptake (ICmax) of the radiopharmaceutical for all patients was also calculated. The index of maximum uptake was compared with the clinical and hematological response to chemotherapy. The studies with ^{99m}Tc-MIBI showed values of sensibility, specificity and diagnostic accuracy of 96%, 75% and 92%, respectively. Once chemotherapeutic treatment was concluded, 48 of the 120 studied patients with lymphoma showed complete remission of the disease, meanwhile 32 of them showed partial remission and non response to chemotherapy was observed in 40 cases. The outcomes of the present work revealed that a high index of maximum uptake (ICmax ≥6) could be an indicator of good response to chemotherapy, values of ICmax in a range from 3 to 6 were associated to either complete or partial remission and a ICmax ≤3 could be an indicator of poor response to chemotherapy. The scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI was a useful tool for the study of patients with lymphoma and the assessment of their response to chemotherapy.

Key words: scintiscanning, chemotherapy, lymphomas, technetium 99, diagnostic uses, medicine, radiopharmaceuticals, patients

INTRODUCCIÓN

Los linfomas constituyen un grupo de enfermedades malignas que se encuentran entre las primeras 10 causas de muerte en el mundo, con el transcurso de los años las cifras de incidencia y de mortalidad por esta enfermedad se han incrementado paulatinamente [1]. El tratamiento de los linfomas se basa en el empleo de radioterapia y la combinación de varios agentes citostáticos. Es muy importante en estos pacientes, una vez que se establece el diagnóstico histopatológico, determinar el grado de extensión de la enfermedad (evaluación y estadificación) paso esencial para elegir el tratamiento óptimo.

En ocasiones no ocurre una respuesta adecuada al tratamiento. Determinados tumores pueden presentar resistencia a determinados citostáticos, originando pérdida de tiempo y reacciones adversas innecesarias. No existe una definición claramente establecida sobre lo que se considera un tumor «resistente» a nivel clínico. Algunos autores consideran apropiado emplear criterios de valoración de respuesta a la quimioterapia como los de la Organización Mundial de la Salud (OMS), considerando sensibles a los tumores con respuesta completa y resistentes o parcialmente resistentes a los demás [2].

La resistencia a multidrogas está relacionada con la presencia en la membrana de determinados tumores de un exceso de glicoproteína P (Pgp), codificada por el gen MDR1. Esta glicoproteína participa en el proceso de detoxificación de las células, transportando hacia el espacio extracelular determinados compuestos orgánicos alquilados, entre los que se encuentran también un grupo de agentes citostáticos [3].

Entre los radiofármacos más utilizados en el estudio de los tumores y su respuesta a la quimioterapia se encuentra el metoxiisobutilisonitrilo (MIBI), cuya captación se ha relacionado con factores como el flujo sanguíneo, la demanda metabólica y la actividad mitocondrial. Este producto pasa por electrodifusión pasiva al interior de las células y se acumula en el interior de las mitocondrias, en dependencia de los potenciales de las membranas plasmáticas y mitocondrial [4]. Estudios anteriores han demostrado que existe un mecanismo activo de eliminación de este producto desde las células neoplásicas por medio del sistema de la glicoproteína P, de forma tal, que en la medida que aumenta la concentración de esta proteína en la membrana, aumenta la cantidad de MIBI que sale de la célula [3]. Esta propiedad se ha utilizado para valorar la resistencia a diferentes citostáticos de estos tipos de células malignas [5].

La posibilidad de evaluar y advertir una posible resistencia a la quimioterapia desde que se realiza el diagnóstico inicial de la enfermedad mediante la gammagrafía, sería muy beneficioso,

ya que admitiría hacer una valoración pronóstica y un mejor enfoque en el tratamiento para cada paciente.

El objetivo del trabajo fue determinar la utilidad de la gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI para evaluar y predecir de forma no invasiva una posible resistencia a la quimioterapia en pacientes con linfoma.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron 152 pacientes vírgenes de tratamiento, 120 con linfoma y 32 con enfermedades benignas de los ganglios linfáticos, estos últimos con el objetivo de formar un grupo control. La biopsia del ganglio constituyó el *gold standard*. La muestra se agrupó de la siguiente manera:

1. Linfomas Hodgking (Hdg): 52 pacientes (28 hombres y 24 mujeres)
2. Linfomas No Hodgking (NHdg): 68 pacientes (40 hombres y 28 mujeres)
3. Grupo Control (GC): 32 pacientes (8 hombres y 24 mujeres)

En la investigación se empleó el juego de reactivo MIBI-Sn comercializado por el Centro de Isótopos (CENTIS).

El marcaje del kit se realizó de acuerdo con la metodología propuesta por el productor. El control de la calidad del radiofármaco se llevó a cabo por extracción, empleando el sistema cloroformo-solución salina [6]. La pureza radioquímica del producto inyectado siempre fue mayor de 90%. Los estudios gammagráficos se realizaron tras la administración endovenosa de 925-1110 MBq (25-30 mCi) de ^{99m}Tc-MIBI.

La gammagrafía se realizó en una gammacámara Sophy DS7, los pacientes se colocaron decúbito supino y las imágenes se tomaron en formato de 128 x 128 píxeles. Se adquirieron imágenes planas anteriores y posteriores de tórax, abdomen y pelvis a los 20 min, 2 h, 3 h y 4 h después de inyectado el radiofármaco, con un tiempo de duración por toma de 5 min. Las imágenes se procesaron en una estación de trabajo Power Vision (SMV, Canadá) y se evaluaron por un grupo de tres especialistas. Se consideraron como positivas, las captaciones intensas localizadas y evidentes en áreas anatómicas donde se podrían localizar los nódulos linfáticos, se consideraron negativas las captaciones difusas bilaterales y simétricas, la captación pulmonar bilateral y los focos móviles abdominales. Se determinaron varios parámetros que permitieran evaluar el valor diagnóstico y pronóstico del radiofármaco: Región de Interés (ROI): primeramente se visualizó la imagen, se dibujó un ROI sobre la lesión de interés y otro ROI similar a la anterior sobre el tejido normal. De estas regiones seleccionadas se tabularon los siguientes datos:

ContL: conteos/píxel en la lesión

ContN: conteos/píxel en el tejido normal

Índice de Captación (IC).

El IC se calculó a partir de la siguiente expresión:

$$IC = \frac{ContL}{ContN}$$

El IC se determinó en las regiones ganglionares de mayor afectación por la enfermedad y para todos los tiempos en que se adquirieron las imágenes (figura 1). Se calculó el índice de captación máximo (ICmax) entre los 20 min y las 4 h como indicador de respuesta a la quimioterapia. Los pacientes se evaluaron nuevamente a los 6 y 12 meses de concluido el tratamiento. La evaluación incluyó: la evolución clínica, los exámenes de laboratorio, los estudios radiográficos (US y TAC), y los gammagráficos. Finalmente después de un año de evolución, se agruparon según el tipo de respuesta a la quimioterapia como: remisión completa, remisión parcial o no respuesta al tratamiento. Se



Figura 1. ROI sobre la lesión de interés y otro ROI similar a la anterior sobre el tejido normal realizados para la determinación del índice de captación del radiofármaco.

valoró la correlación del tipo de respuesta con el ICmax.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los resultados gammagráficos se consideró al paciente como unidad de análisis, independientemente de la cantidad de lesiones que pudiera tener. Se determinaron los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN), así como la exactitud diagnóstica de la gammagrafías con ^{99m}Tc-MIBI. Se calculó además el coeficiente Kappa y la media y la mediana para los valores de ICmax. El total de las pruebas de uso habitual para la evaluación y estadiamiento de la enfermedad (evaluación clínica, radiografía de tórax, ultrasonido, tomografía computada y biopsia) se consideraron de forma conjunta para establecer el estadio de la enfermedad. Los cálculos se realizaron con el programa Microsoft Excell XP y SPSS para Windows v 10.0.

RESULTADOS

La variedad histológica de linfoma Hdg más frecuente fue la esclerosis nodular y de NHDg fue la de bajo grado de malignidad. Los estudios con ^{99m}Tc-MIBI mostraron: 116 verdaderos positivos (VP), 24 verdaderos negativos (VN), 8 falsos positivos (FP) y 4 falsos negativos (FN), obteniéndose valores de sensibilidad, especificidad, exactitud diagnóstica de 96%, 75%, 92% respectivamente, el valor predictivo positivo fue 93% y el valor predictivo negativo de 85% (figura 2). El coeficiente Kappa mostró valores de $k = 0,541 \pm 0,177$.

En la figura 3 se muestran imágenes gammagráficas de un paciente con linfoma Hodgkin (celularidad mixta), muestra lesiones ganglionares en mediastino y en ambas regiones axilares e inguinales.

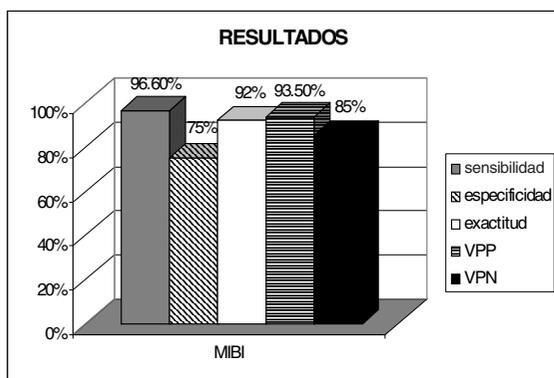


Figura 2. Valores de sensibilidad, especificidad, exactitud, VPP, VPN de la gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI.

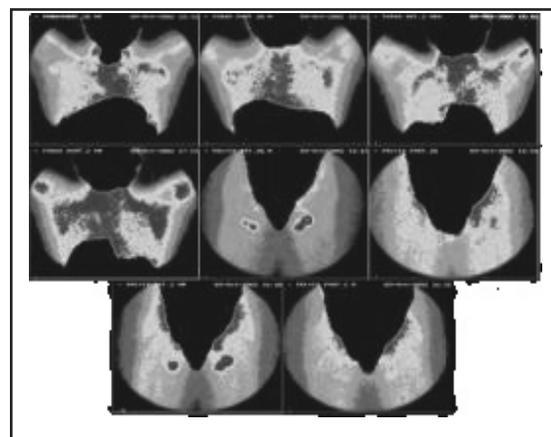


Figura 3. Imágenes gammagráficas de un paciente con linfoma Hodgkin (celularidad mixta), muestra lesiones ganglionares en mediastino y en ambas regiones axilares e inguinales.

general, captaciones circunscriptas y delimitadas. En la vista de tórax anterior se observó captación cardiaca, que en algunas ocasiones hicieron necesario el enmascaramiento del corazón para precisar lesiones del mediastino, de un total de 24 pacientes con afección mediastinal, la gammagrafía fue capaz de confirmar el diagnóstico en el 100% de los casos. En tres de los pacientes incluidos en el estudio, se corroboró por examen físico y TAC una tumoración abdominal, la cual no fue visualizada mediante la gammagrafía.

Una vez concluido el tratamiento de los 120 pacientes con linfoma, 48 de ellos tuvieron una remisión completa de la enfermedad, 32 pacientes mostraron remisión parcial y 40 pacientes no tuvieron respuestas a la quimioterapia. La mayoría de los pacientes presentaron el IC_{max} a las 2 h de administrado el radiofármaco (95%). La tabla 1 muestra los valores de la media y la mediana de los IC_{max}, para cada tipo de respuesta al tratamiento. Los IC_{max} calculados para cada paciente mostraron los siguientes resultados: IC_{max} elevado (superior a 6) fue un indicador de buena respuesta a la quimioterapia, un índice de captación con valores medios (entre 3 y 6) se asoció a remisión completa para algunos casos y a remisión parcial para otros, los IC_{max} bajos (menores de 3) se asociaron a la no respuesta al tratamiento con citostáticos (tabl

Tabla 1. Valores de la media y la mediana

| Tipo de Respuesta | Media | Mediana |
|-------------------|-------|---------|
| Remisión completa | 6,04 | 5,07 |
| Remisión parcial | 3,56 | 3,49 |
| No respuesta | 2,68 | 2,46 |

Tabla 2. Tipo de respuesta en relación con el índice de captación máxima (Ic Max)

| Tipo de Respuesta | Índice ≥ 6 | Índice entre 3 y 6 | Índice ≤ 3 | Total |
|--------------------------|-----------------|--------------------|-----------------|-------------|
| Remisión Completa | 36 75% | 11 22,9% | 1 2% | 48 100% |
| Remisión Parcial | 0 0% | 20 62% | 12 37,5% | 32 100% |
| No Respuesta Tratamiento | 0 0% | 4 11% | 32 90% | 36* 100% |

* En este grupo existieron cuatro falsos negativos a los cuales no se le calculó el IC_{max}.

DISCUSIÓN

Actualmente para el estudio y seguimiento de los linfomas las técnicas de imágenes más utilizadas en medicina nuclear son la gammagrafía con citrato de ⁶⁷Ga y el PET (Tomografía de Emisión de Positrones) [8-10], las cuales resultan costosas aunque tienen la ventaja de permitir realizar un rastreo corporal total del paciente. Con el empleo del SPECT y ⁶⁷Ga los valores de sensibilidad y especificidad reportados por otros autores han sido de 76-100% y 75-96% respectivamente. Estos valores se han obtenido en pacientes vírgenes de tratamiento, en linfomas con toma abdominal y de bajo grado de malignidad los mismos se reducen [10]. Lin y colaboradores reportaron en el sitio de la enfermedad valores de sensibilidad de 96% en estudios de PET con ¹⁸F-FDG [11]. Investigaciones previas que han utilizado el ^{99m}Tc- MIBI para el estudio de los linfomas han reportado valores de sensibilidad, especificidad y exactitud de 96%, 100% y 97% respectivamente [12].

En el estudio la gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI alcanzó valores de sensibilidad y especificidad similares a los reportados por otros autores, tanto con citrato de ⁶⁷Ga, como con ^{99m}Tc-MIBI, de esta manera se demostró la efectividad de este trazador para la evaluación de pacientes con linfomas. No obstante se detectaron cuatro falsos negativos, todos linfomas Hodgkin (variedad histológica esclerosis nodular).

La resistencia a multidroga constituye una de las causas principales de falsos negativos en la gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI. Reportes anteriores demuestran que la concentración intracelular de ^{99m}Tc-MIBI está relacionada con un mecanismo activo de eliminación de este radiofármaco mediado por la glicoproteína P encargada de transportar hacia el espacio extracelular

determinados compuestos orgánicos tóxicos [4,5]. Se ha demostrado una asociación inversa entre la captación del MIBI y la expresión del gen MDR1 (multidrug-resistance) en distintas líneas celulares tumorales bien caracterizadas [4], lo que pudiera explicar que en algunos casos de tumores muy resistentes al tratamiento el estudio gammagráfico con ^{99m}Tc-MIBI a los 20 min sea negativo, ya que ocurre un lavado rápido del producto. El seguimiento clínico hematológico y otras técnicas de imagen demostraron con posterioridad que en estos cuatro casos se trataba de pacientes que no respondieron a la quimioterapia y que mantuvieron las lesiones ganglionares después de culminar el tratamiento.

Dentro del grupo de los pacientes con linfoma incluidos en el estudio, se corroboró por examen físico y TAC una tumoración abdominal en tres de ellos, la cual no se visualizó. Se conoce que la eliminación biliar del ^{99m}Tc-MIBI conspira contra la identificación de lesiones abdominales lo cual ha sido causa tanto de falsos positivos como de falsos negativos [13]. Existe cierta experiencia, aunque insuficiente hasta la fecha, sobre el empleo del MIBI como predictor de respuesta a la quimioterapia en distintas neoplasias: linfoma, mieloma múltiple, cáncer microcítico de pulmón, gliomas, cáncer de mamas y otros [14-17], en la mayoría de estos estudios se concluye que la gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI puede ser un buen predictor de la respuesta a la quimioterapia en el paciente con cáncer. Algunos autores han tratado de llevar a la práctica la posibilidad de predecir la resistencia multidroga, mediante la determinación del índice de captación del radiofármaco en vistas tempranas post inyección [16-19]. En el estudio actual, al determinar los ICmax en cada paciente se observaron resultados que concuerdan con los reportados por otros autores [16,17], aquellos pacientes con ICmax elevados fueron los que mostraron una remisión completa de la enfermedad después del tratamiento. Por otro lado se observó que cuando los valores de los ICmax fueron disminuyendo hasta llegar a ser menores de 3, los resultados se asociaron con la no respuesta a la quimioterapia.

A diferencia de algunos estudios anteriores [17] la gammagrafía fue positiva en 36 pacientes que no respondieron a la terapéutica, aunque siempre se encontraron en estos, índices de captación muy bajos (menores de 3). Es conocido que la MDR no es unifactorial dependiente de PgP, sino que es multifactorial y que existen otros sistemas celulares implicados en la misma, por ejemplo la multiresistencia asociada al glutatión [18]. Ello explicaría por qué se puede producir la captación de MIBI en neoplasias multiresistentes. Otro factor que no puede pasar desapercibido es el fenómeno de la necrosis tumoral y su efecto sobre la captación de los trazadores, por lo que queda mucho por investigar aún en este campo.

No obstante, los resultados del estudio demostraron la utilidad práctica de la gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI, radiotrazador que tiene menor costo y mayor disponibilidad en el mercado. Se evidenció que un ICmax alto se asocia a una buena respuesta a la terapéutica y un ICmax bajo a la no respuesta terapéutica, por lo que podemos afirmar que el ICmax determinado mediante gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI, de forma no invasiva y temprana puede orientar al oncólogo sobre los casos de linfoma con posible resistencia a la quimioterapia, permitiendo la aplicación de tratamientos más agresivos que excluyan drogas relacionadas con la expresión del gen MDR₁, como la adriamicina y otros citostáticos, de esta forma se ahorrarían recursos, tiempo y reacciones adversas innecesarias para el paciente.

CONCLUSIONES

La gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI es útil para la evaluación de pacientes con linfoma. El índice de captación máxima del ^{99m}Tc-MIBI puede predecir de forma no invasiva una posible resistencia a la quimioterapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] The World Health Organization Report 2005. World Health Organization 2005.
- [2] PAREDES, A. BLANCO, C., ECHENIQUE, M., Expresión de proteínas relacionadas con resistencia a múltiples drogas (MDR-Proteínas) en el cáncer de pulmón. *Oncología*, 28 (8) (2005)378-393.
- [3] BAE, K.T., PIWNICA-WORMS, D., Pharmacokinetics modeling of multidrug resistance P-glycoprotein transport of gamma-emitting substrates. *Q. J. Nucl. Med.* 41 (1997)101-8.
- [4] CHIU, M., KRONAUGE, J., PIWNICA-WORMS, D., Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2-methoxy-isobutyl-isonitrile) technetium I in cultured mouse fibroblasts. *J. Nucl. Med.* 31 (1990)1646-53.
- [5] OZLEM, K.L., AKYUZ, C., VURAL, G., OGUZ, A., ATASEUER, T., BUYUKPAMUKCU, Evaluation of therapy response in children with untreated malignant lymphomas using Tc-99m-sestamibi. *J. Nucl. Med.* 38 (1997)243-7.
- [6] PROULX, A., BALLINGER, J.R., GULENCHYN, K.Y., Routine determination of radiochemical purity of (99m)Tc-MIBI. *Appl Radiat Isot.* 40 (1989)95-7.
- [7] LEE, N.S., JAFFE, E., STEIN, H., BANKS, P., CHAN, J., CLEARY, M., *et al.*, A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: A proposal from the international lymphoma study group. *Blood*, 84 (1994)1361-92.
- [8] KOMOTO, D., NISHIYAMA, Y., YAMAMOTO, Y., MONDEN, T., SASAKAWA, Y., TOYAMA Y., SATOH, K., OHNO, M., KANENISHI, K., OHKAWA, M., A case of non-hodgkin's lymphoma of the ovary: usefulness of 18F-FDG PET for staging and assessment of the therapeutic response. *Ann Nucl. Med.* 20(2) (2006)157-60.
- [9] ZIJLSTRA, J.M., LINDAUER-VAN DER WERF, G., HOEKSTRA, O.S., HOOFT, L., RIPHAGEN, I.I., HUIJGENS, P.C., 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica.* 91(4) (2006)522-9.

- [10] RICART, Y., La gammagrafía con citrato de ⁶⁷Ga en el estudio de los linfomas. *Rev. Esp. Med. Nuclear*, 21 (2002)85-87.
- [11] LIN, P.C., CHUN, J., POCOOCK, N., ¹⁸F Fluorodeoxyglucose imaging with coincidence dual-head gamma camera (hybrid-PET) for staging of lymphoma: comparison with Ga-67 scintigraphy [abstract]. *J. Nucl. Med.* 41(suppl) (2000)118P.
- [12] SOLANO BRAVO, M. E., PERERA PINTADO, A., GÓMEZ PÉREZ, J. R., RODRÍGUEZ, J. L., SÁNCHEZ MENDOZA, E. L., PÉREZ VALDÉS, M., SÁNCHEZ DEL CAMPO ROMERO, M. P., Valor de la gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI en el diagnóstico y seguimiento de los linfomas Hodgkin y no Hodgkin. *Rev. Esp. Med. Nuclear*, 19 (2000)85-91.
- [13] American Cancer Society. *Cancer Statistic 1996*. Professional Publication: CA-A Jond for Clinicians. CA 46 (1996)5-27.
- [14] SONG, H.C., LEE, J.J., BOM, H.S., CHENG, I.J., KIM, H.J., PARK, Y.K., KIM, E.E., Double-phase Tc-99m MIBI scintigraphy as a therapeutic predictor in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin. Nucl. Med.* 28(6) (2003)457-62.
- [15] LIANG, J.A., SHIAU, Y.C., YANG, S.N., LIN, F.J., KAO, A., LEE, C.C., Prediction of chemotherapy response in untreated malignant lymphomas using technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scan: comparison with P-glycoprotein expression and other prognostic factors. A preliminary report. *Jpn J. Clin. Oncol.* 32(4) (2002)140-5.
- [16] KAO, C.H., TSAI, S.C., WANG, J.J., HO, Y.J., HO, S.T., CHANGLAI, S.P., Evaluation of chemotherapy response using technetium-99m-sestamibi scintigraphy in untreated adult malignant lymphomas and comparison with other prognosis factors: a preliminary report.. *Int J Cancer.* 95(4) (2001)228-31.
- [17] TSAI, S.C., SHIAU, Y.C., WANG, J.J., HO, Y.J., KAO, C.H., Comparison of the uptake and clearance of Tc-99m MIBI, Tl-201 and Ga-67 in drug-resistant lymphoma cell lines. *Cancer Lett.* Oct 0. 171(2) (2001)147-52.
- [18] KABASAKAL, L., OZKER, K., HAYWARD, M., AKANSEL, G., GRIFITH, O., ISITMAN, A.T., col., Technetium-^{99m}sestamibi uptake in human breast carcinoma cell lines displaying glutathione associated drug-resistance. *Eur. J. Nucl. Med.* 23 (1996)568-70.