

Artículo original

99mTc-Tetrofosmin en la evaluación de tumores musculoesqueléticos

Juan Carlos García-Reyna,* Genaro Rico Martínez,** Iván F Vega González,*
Luis Miguel Linares,** Ernesto A Delgado Cedillo,** Rosalba Romero Ramírez*

Instituto Nacional de Rehabilitación. México D.F.

RESUMEN. Introducción: El ^{99m}Tc -Tetrofosmin es un eficiente agente de marcaje tumoral, numerosos estudios han mostrado su utilidad en la detección y localización de tejido neoplásico en glándula mamaria, laringe, tiroides, paratiroides, pulmón, cerebro, piel, tejido linfático y músculo-esquelético con reportes de sensibilidad y especificidad de 95 a 100%; es empleado como predictor de respuesta a la terapia, para localizar tejido remanente, recidivante, extensión local y a distancia. **Objetivo:** Determinar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la gammagrafía de tres fases con ^{99m}Tc -Tetrofosmin en la detección de lesiones malignas en tejido músculo-esquelético. **Métodos:** Se estudiaron 73 pacientes de ambos sexos con lesión sospechosa de malignidad en sistema músculo-esquelético, se realizó gammagrafía con ^{99m}Tc -Tetrofosmin de tres fases; vascular, tisular y rastreo corporal e imágenes tardías. **Resultados:** Sensibilidad 100%, especificidad: 67.3%, valor predictivo positivo (VPP): 55%, valor predictivo negativo (VPN): 100%. **Conclusión:** La gammagrafía de tres fases con ^{99m}Tc -Tetrofosmin por su alta sensibilidad y VPN, es capaz de descartar malignidad, sin embargo, es importante tener en cuenta que: patología benigna incluidos procesos inflamatorios activos son las principales causas de falsos positivos y queda a consideración del médico realizar estudio histopatológico y otros estudios complementarios.

Palabras clave: neoplasias óseas, gammagrafía, tetrofosmin, marcador, detección.

ABSTRACT. Introduction: (^{99m}Tc)-tetrofosmin is an efficient agent as a tumor marker. Several studies have proven its efficiency in detection and localization of tumors of the breast, larynx, thyroid, parathyroid glands, lung, brain, skin, lymphatic and musculoskeletal tissues with a sensitivity and specificity of 95% to 100%. It is used as a predictor of therapy efficacy and to localize remaining and recurrent tissue as well as local and distant extension. **Objective:** To determine the sensitivity, specificity and predictive values of the three-phase ^{99m}Tc -Tetrofosmin scan in detection of malignant lesions of the musculoskeletal tissue. **Methods:** Seventy-three patients of both genders with suspected malignant musculoskeletal lesions were studied by three-phase (vascular, tissue and delayed images) ^{99m}Tc -tetrofosmin scans. **Results:** One-hundred-percent sensitivity, 67.3% specificity, 55% positive predictive value, and 100% negative predictive value. **Conclusion:** Three-phase ^{99m}Tc -tetrofosmin scan is useful in detection of malignant lesions of the musculoskeletal system due to its high sensitivity and positive predictive value. Nevertheless, benign pathology such as active inflammation is a source of false positives and the attending physician must consider the aid of complementary studies such as histopathology.

Key words: bone tumors, (99m)-Tetrofosmin scan, screening tests.

* Unidad de Medicina Nuclear.

** Departamento de Tumores Óseos.

Dirección para correspondencia:

Juan Carlos García-Reyna

Instituto Nacional de Siquiatría; Departamento de Imágenes Cerebrales, Calzada México-Xochimilco Núm. 101 Huipulco, Tlalpan CP. 14370 México, D.F., tel. 5655 2811, fax. 56550411

E mail: grjuan@msn.com; jcgarcia@imp.edu.mx

Introducción

Los tumores primarios del sistema osteo-articular constituyen sólo el 0.2% de las neoplasias y el 0.2% de las muertes por cáncer, en cambio, tumores primarios de localización extraósea de manera frecuente dan metástasis al sistema óseo en etapas avanzadas, la afectación estimada es de hasta el 85% de pacientes con algún tipo de cáncer.^{1,2}

Estudios oncológicos de carácter morfológico y funcional de manera conjunta se emplean para valorar las características de una lesión, además de emplearse como predictores de malignidad, permiten plantear abordajes quirúrgicos y elaborar diagnósticos de presunción antes de la confirmación histopatológica definitiva.

La medicina nuclear cuenta con varios estudios de aplicación oncológica, los cuales tienen relación con la disponibilidad de equipo detector, con la capacidad de depósito de los radiofármacos y su permanencia en el tejido tumoral por tiempo suficiente para registrar el evento; estos procedimientos en general son poco invasivos, accesibles y sin limitación para usarse en población pediátrica.^{3,4}

El Tetrofosmin 1,2-bis[bis(2-ethoxyethyl) phosphino] ethane radiomarcado con 99mTc ha demostrado ser un eficiente agente de marcaje tumoral, fue desarrollado en 1993 por el inglés Higley y colaboradores como molécula de uso alterno para estudios de perfusión miocárdica, es un catión lipofílico di-fosfórico monovalente, el mecanismo de concentración en lesiones tumorales aún no está del todo claro, pero se piensa que es muy similar al de las células miocárdicas.⁴⁻⁶ Numerosos reportes avalan su uso en la detección y localización de neoplasias en: glándula mamaria con una precisión de hasta 90% y un valor predictivo negativo de 95%;^{3,4,10,17,18} en laringe con sensibilidad de hasta 96%,⁶ en tiroides la sensibilidad ronda el 86%;^{11,12,16} en casos de adenomas paratiroideos la sensibilidad alcanza hasta un 96%, pero, para hiperplasia glandular es de tan sólo 83%;^{3,7,16} en pulmón se ha reportado una sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de hasta 98%, 90% y 97% respectivamente;^{8,17,20} en cerebro la sensibilidad es de 67 a 100% dependiendo de la extirpe y grado de la lesión;^{3,14,15} en piel la sensibilidad es de hasta 95%¹⁹ y en tejido linfático la sensibilidad reportada es de 88% a 92%.^{4,13,14}

Las primeras referencias acerca del uso del 99mTc-Tetrofosmin en la evaluación de tumores del sistema músculo-esquelético, describen depósitos patológicos del radiofármaco en estructuras óseas, compatibles con metástasis de tumores primarios de origen glandular y pulmonar.^{8,9,19} La excelente correlación anatomopatológica en aquellos casos en los que el 99mTc-Tetrofosmin se deposita en procesos tumorales, ha validado su uso en lesiones óseas primarias (sarcomas); se han descrito patrones de distribución como predictores de respuesta a la terapia, remanente, recidiva, extensión local y a distancia.^{9,12-23}

Empleamos un protocolo con 99mTc-Tetrofosmin de tres fases; vascular, tisular y tardía, similar al descrito por Yapar.²¹⁻²³

El propósito del estudio fue determinar; sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la gammagrafía de tres fases con 99mTc-Tetrofosmin, en la detección de lesiones malignas en tejido músculo-esquelético y su extensión a distancia, en relación al estudio histopatológico en población que acude al Instituto Nacional de Rehabilitación (INR).

Material y métodos

Estudio prospectivo, comparativo, transversal y observacional.

Sujetos

Se estudiaron 73 pacientes de ambos sexos, se incluyeron todos los pacientes con lesión en estudio del sistema músculo-esquelético bajo sospecha de malignidad; se excluyó a pacientes embarazadas y/o lactando, no acudieron al estudio aquellos con antecedentes quirúrgicos de menos de dos meses previos al estudio gammagráfico. A todos los sujetos se les explicó el procedimiento y se obtuvo el consentimiento informado para los mayores de 18 años y de los padres o tutores en el caso de los menores de edad, se les realizó estudio histopatológico considerado como estándar de oro para la prueba.

Radiofármaco. Se emplearon unidos de 185 a 925 MBq de 99mTc-Tetrofosmin (MIYMSA)

Gammagrafía. Se empleó una gammacámara Adac Forte (Philips); colimador de baja energía y alta resolución, pico de energía a 140 Kev, ventana 20%.

El estudio se realizó en tres etapas (Yapar).²¹⁻²³

Fase vascular. La inyección intravenosa de 99mTc-Tetrofosmin se sincronizó con la adquisición de 60 imágenes de 2 segundos, matriz de 64x con amplificación de campo completo.

Fase tisular. De manera inmediata se inicia una secuencia de 10 imágenes de un minuto cada una, matriz de 128x con amplificación de campo completo.

Rastreo corporal e imágenes tardías. Entre 60 y 90 minutos después de la administración intravenosa, se adquiere rastreo corporal en proyecciones anterior y posterior, matriz de 1024 x 512, velocidad de 12 cm/min.

Se adquieren imágenes estáticas en proyecciones anteriores, posteriores y oblicuas.

Imágenes topográficas, matriz de 128x, amplificación de campo completo.

Interpretación. Todos los estudios fueron evaluados por dos médicos especialistas en imagenología nuclear por separado, los estudios con discrepancia se analizaron en conjunto y se emitió un reporte de consenso.

El carácter de la lesión se determinó en base a:

Lesión en estudio. Malignidad.

Positivo. Actividad metabólica anormal en por lo menos una de las tres fases del estudio.

Negativo. Sin actividad metabólica anormal en las tres fases.

Lesiones a distancia. Lesiones de localización diferente a la zona de estudio.

Positivo. Actividad metabólica anormal temprana y/o tardía.

Negativo. Sin actividad metabólica anormal.

Los resultados de la gammagrafía fueron comparados con el reporte histopatológico para asignar valores verdadero positivo (VP), verdadero negativo (VN), falso positivo (FP) y falso negativo (FN).

Análisis estadístico

Se obtuvieron medidas de tendencia central, frecuencias simples, relativas con media, prevalencia pre prueba, sensibilidad, especificidad, VPP y VPN.

Resultados

Se evaluaron 73 pacientes, cuarenta y un mujeres (57%) y treinta y dos hombres (43%). Edad de 3 a 84 años con un promedio de 37 años.

Resultados positivos. Se obtuvieron 38 estudios gammagráficos (52%) con captación anormal en alguna de las tres fases, considerados positivos para malignidad; en 21 (55%) la biopsia confirmó patología infiltrativa (VP) incluyendo 2 pacientes con lesiones metastásicas por carcinoma papilar de tiroides (sujeto 23 y 70); un paciente con osteosarcoma y metástasis a mediastino (sujeto 73) y uno con linfoma primario de hueso y metástasis a pulmón (sujeto 25) (Tabla 1).

En los 17 pacientes restantes (46%) la biopsia fue negativa para neoplasia (FP), en tres (sujetos 9, 41 y 71) el re-

porte histopatológico fue tumor de células gigantes (TCG), en el resto se encontraron procesos inflamatorios, necrosis, fibromatosis y displasia (Tabla 2).

Resultados negativos. En 35 sujetos (48.7%) la gammagrafía no mostró alteraciones de captación en alguna de las fases; vascular, tisular o tardía en el sitio de lesión o a distancia, por lo que, los reportes de la gammagrafía e histopatológico fueron coincidentes con negatividad para proceso maligno en todos los casos, por lo tanto, se obtuvo el 100% de VN (Tabla 3).

De los sujetos en quien la gammagrafía fue negativa no hubo reportes histopatológicos de lesión maligna, por lo tanto, no se obtuvieron falsos negativos.

Los resultados de la gammagrafía de tres fases con 99mTc-Tetrofosmin de nuestra serie reporta una sensibilidad de 100%, especificidad: 67.3%; VPP: 55%; VPN: 100%.

Discusión

La aplicación oncológica de las técnicas gammagráficas ha cobrado un especial interés debido al desarrollo de equipos que ofrecen mejor calidad de imagen y a la mayor disponibilidad de radiofármacos capaces de concentrarse en grado variable y por tiempo suficiente en el tejido neoplásico.

El empleo del 99mTc-Tetrofosmin como marcador tumoral se debe a su alta concentración en tumores sólidos y sus metástasis,³⁻⁵ la captación muestra una relación inversa al nivel de p-glicoproteína presente en las lesiones dando información acerca del grado de malignidad;^{3,21-23} el mecanismo de concentración del 99mTc-Tetrofosmin en las células afectadas^{3,5,13} aún no se ha precisado, sin embargo, se

Tabla. 1 Verdaderos positivos.

Sujeto	Sexo/Edad	Lesión	MN	Biopsia
2	M/44	Pie izquierdo	+	Sarcoma sinovial
15	M/52	Columna lumbar	+	Mieloma múltiple
16	F/53	Húmero izquierdo	+	Adenocarcinoma
23	F/79	Arco costal derecho	+	Ca. Papilar tiroides metástasis
24	M/80	Cadera izquierda	+	Mieloma múltiple
25	M/36	Húmero derecho	+	Linfoma primario
26	M/14	Fémur derecho	+	Osteosarcoma
27	M/36	Húmero izquierdo	+	Condrosarcoma
33	F/18	Fémur derecha	+	Osteosarcoma
34	M/19	Húmero izquierdo	+	Hemangioendotelioma
35	M/49	Hemitórax izquierdo	+	Mieloma múltiple
43	M/34	Rodilla izquierda	+	Liposarcoma
46	F/29	Antebrazo derecho	+	Neoplasia indiferenciada
48	M/24	Húmero derecho	+	Osteosarcoma
54	M/12	Fémur izquierdo	+	Osteosarcoma
55	F/18	Fémur derecho	+	Osteosarcoma
68	M/17	Fémur derecho	+	Osteosarcoma
69	M/14	Húmero derecho	+	Osteosarcoma
70	M/84	Húmero derecho	+	Ca. papilar tiroides metástasis
72	M/47	Fémur izquierdo	+	Mieloma múltiple
73	M/18	Cadera izquierda	+	Osteosarcoma Mets. Mediastino

Tabla 2. Falsos positivos.

Sujeto	Sexo/edad	Lesión	MN	Biopsia
8	F/27	Cadera derecha	+	Displasia Fibrosa
9	M/32	Mano derecha	+	TCG
13	F/41	Lisis L-5	+	Esclerosis
31	F/7	Cadera izquierda	+	Displasia fibrosa
32	F/78	Cadera izquierda	+	Reacción inflamatoria
38	F/72	Fémur izquierdo	+	Osteonecrosis
39	M/69	Rodilla derecha	+	Reacción inflamatoria
41	F/37	Rodilla derecha	+	TCG
44	F/58	Húmero izquierdo	+	Displasia fibrosa
47	M/67	Rodilla izquierda	+	Reacción inflamatoria
49	M/16	Lítica fémur derecho	+	Fibroma osificante
51	F/61	Ambos pies	+	Fibromatosis
53	F/62	Fémur derecho	+	Displasia fibrosa
58	F/43	Tobillo derecho	+	Reacción inflamatoria
62	F/11	Fémur derecho	+	Displasia fibrosa
64	F/22	Tibia izquierda	+	Displasia fibrosa
71	F/20	Fémur izquierdo	+	TCG

Tabla 3. Verdaderos negativos.

Sujeto	Sexo/Edad	Lesión	MN	Biopsia
1	F/3	Iliaco derecho	N	Periostitis
3	M/9	Húmero derecho	N	Quiste óseo
4	M/14	Húmero izquierdo	N	Quiste óseo
5	M/15	Húmero derecho	N	Callo óseo
6	M/22	Húmero derecho	N	Quiste óseo
7	M/24	Fémur derecho	N	Encondroma
10	M/33	Fémur derecho	N	Displasia fibrosa
11	F/34	Fémures	N	Osteocondromatosis
12	F/40	Fémur derecho	N	Callo óseo
14	F/47	Dorsal central	N	Lipoma
17	F/56	Cuerpo vertebral T12	N	Lisis vertebral
18	M/59	Rodilla derecha	N	Artrosis
19	F/60	Cuerpo vertebral T-12	N	Lisis vertebral
20	F/62	Fémur izquierdo	N	Infarto óseo
21	F/64	Cuerpo vertebral T-9	N	Callo óseo
22	M/70	Cuerpo vertebral T-12	N	Listesis
28	F/49	Cadera Izquierda	N	Fractura
29	F/43	Fémur derecho	N	Quiste óseo
30	F/57	Axilar derecha	N	Lipoma
36	F/58	Húmero derecho	N	Callo óseo
37	F/20	Iliaco izquierdo	N	Osteoma osteoide
40	F/36	Fémur derecho	N	Encondroma
42	M/75	Cuerpo vertebral C-4	N	Espondilolistesis
45	F/24	Peroné derecho	N	Displasia fibrosa
50	F/55	Húmero derecho	N	Encondroma
52	F/24	Hombro izquierdo	N	Condromatosis
56	M/31	Húmero derecho	N	Fractura
57	F/43	Hombro derecho	N	Lipoma
59	M/57	Tibia izquierda	N	Artrosis
60	M/59	Fémur izquierdo	N	Encondroma
61	F/30	Rodilla derecha	N	Tendinitis
63	F/31	Fémur derecho	N	Condromatosis
65	M/53	Fémur derecho	N	Encondroma
66	F/50	Fémur derecho	N	Quiste óseo
67	M/12	Rodilla izquierda	N	Sinovitis crónica

ha propuesto que se concentra en proporción directa al flujo sanguíneo regional del tejido neoplásico, se introduce a las células en función de potenciales negativos transmembranas citoplasmática/mitocondrial y se deposita en las mitocondrias el tiempo suficiente para obtener el registro de las imágenes, por lo que su uso es amplio en la detección de lesiones tumorales.^{3,4,6-23}

El propósito de este trabajo fue determinar si el ^{99m}Tc-Tetrofosmin podría detectar lesiones neoplásicas y sus probables metástasis en el sistema músculo-esquelético, se empleó el protocolo de tres fases, similar al descrito por Yapar;²¹⁻²³ la fase *vascular*, permite evaluar la vascularidad de la lesión, la fase *tisular*, la penetración transmembrana y su concentración intralesional, por último, la fase *tardía* valora su permanencia y/o su degradación dentro de la lesión; esto determina patrones de captación en donde de la actividad puede ser persistente o bien transitoria.

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que las lesiones tumorales correctamente diagnosticadas (VP) mostraron incremento de flujo, captación temprana y/o captación tardía (*Figuras 1 y 2*). El flujo sanguíneo y el estado metabólico de la lesión determinan la captación del ^{99m}Tc-Tetrofosmin y son determinantes, porque la concentración sólo ocurre si las células tumorales son viables y metabólicamente activas.²¹⁻²³ En nuestra serie el ^{99m}Tc-Tetrofosmin se empleó como indicador de agresividad tumoral al detectar zonas con alto metabolismo presentes en lesiones agresivas y de creci-

miento rápido e incluso en metástasis de lesiones primarias extraóseas, (*Tabla 1*).

Las lesiones con captación anormal en alguna de las fases y con diagnóstico histopatológico negativo para actividad tumoral (FP), mostraron todas, lesión en estudio radiográfico y tuvieron relación con lesiones benignas como: proceso inflamatorio, necrosis, fibromatosis y displasia, (*Tabla 2*); estas lesiones mostraron mayor permeabilidad vascular, incremento del flujo sanguíneo y mayor actividad celular, los cuales son factores responsables de un depósito transitorio en la lesión, lo que explica los casos falsos positivos (*Figura 3*).

En tres sujetos (9, 41 y 71) el reporte histopatológico confirmó TCG, este tumor es considerado benigno, sin embargo, algunas variedades pueden ser agresivas con una gran capacidad de recurrencia local e incluso dar metástasis principalmente a pulmón hasta en un 9.5%.²² Su importante captación (*Figura 4*) en las tres fases, permite realizar seguimiento posterior al tratamiento quirúrgico y detectar con oportunidad casos de remanente, recurrencia o metástasis; estos tres casos de TCG fueron considerados falsos positivos y en ningún caso se detectó actividad metastásica.

En todos los casos con gammagrafía negativa el reporte histopatológico también fue negativo para neoplasia (*Figura 5*), se obtuvo un VPN de 100%, (*Tabla 3*).

Yapar y colaboradores²³ en su estudio con ^{99m}Tc-Tetrofosmin en tumores de origen músculo-esquelético, ob-

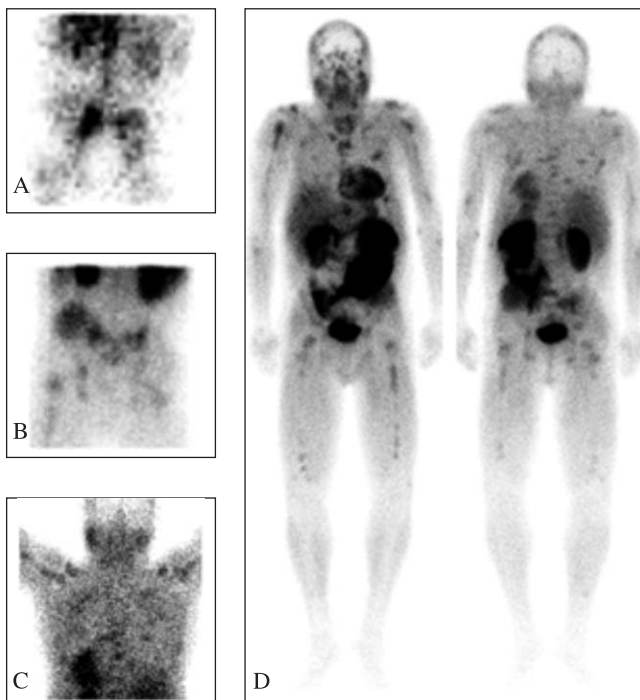


Figura 1. Dolor lumbar: Pelvis con zonas de actividad anormal en fases vascular (A), tisular (B) y tardía (C); el rastreo corporal (D) muestra lesiones múltiples en esqueleto axial y apendicular. Diagnóstico; mieloma múltiple.

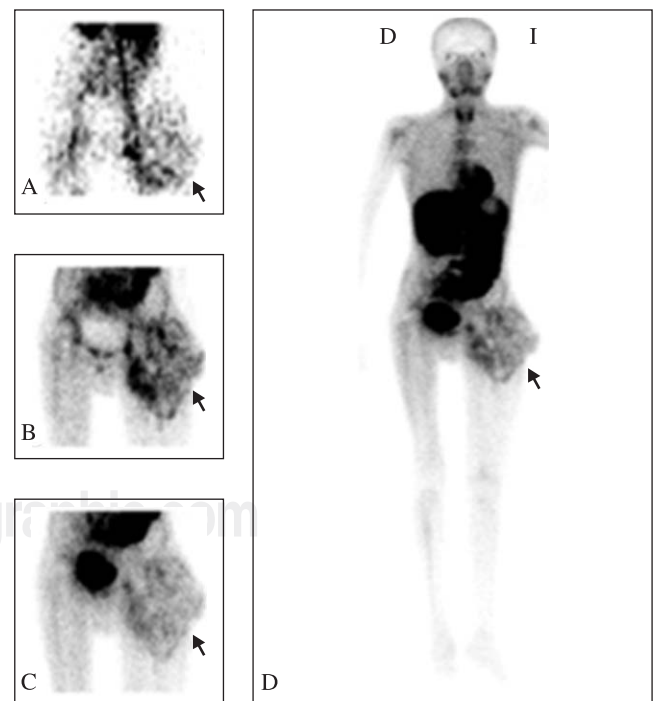


Figura 2. Lesión en cadera izquierda. Actividad heterogénea anormal en fases vascular (A), tisular (B), tardía (C) y rastreo corporal (D). Diagnóstico; osteosarcoma.

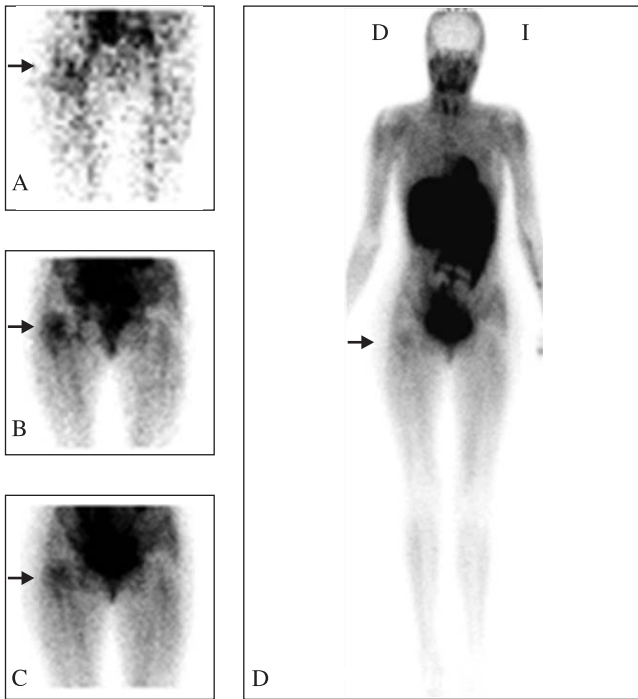


Figura 3. Fractura de cadera derecha. Actividad anormal en fases vascular (A), tisular (B), tardía (C) y rastreo corporal (D). Diagnóstico; displasia fibrosa.

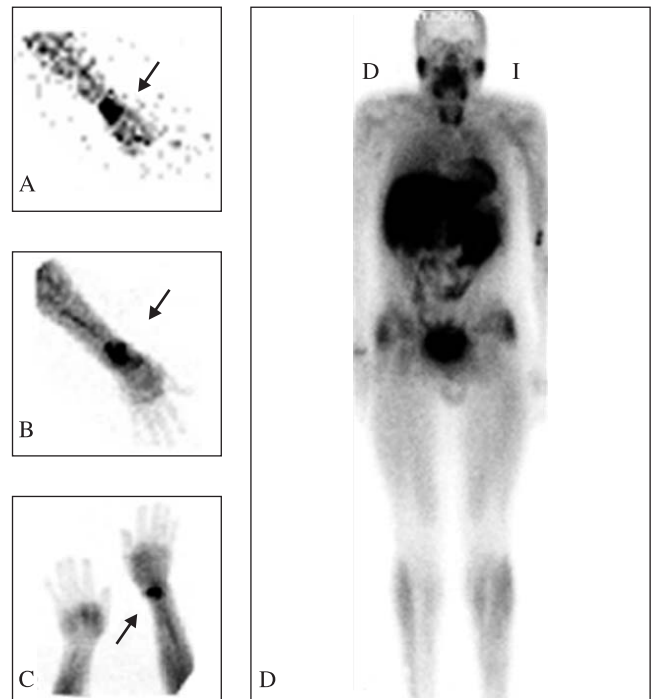


Figura 4. Lesión en muñeca derecha. Actividad anormal focal en fases vascular (A), tisular (B), tardía (C) y rastreo corporal (D). Diagnóstico; tumor de células gigantes (TCG).

tuvieron un VPP del 96%, en nuestra serie obtuvimos un VPP de 55%, esto se debe a que emitimos un diagnóstico de positividad cuando alguna de las tres fases mostró anomalía, aún, en aquellos estudios en que la actividad observada sólo fue transitoria (lesiones con incremento de flujo, sin captación temprana o tardía y lesiones con captación temprana o tardía, sin alteración vascular) que orientan a patologías inflamatorias o benignas, o bien, lesiones vascularizadas con alguna proporción de tejido necrótico, lo que explica el alto valor de 100% de sensibilidad obtenido, en contraste con la especificidad que fue de tan sólo 63%.

El alto VPN de los resultados obtenidos, nos indica que podemos descartar lesión maligna cuando el estudio es negativo; en cambio, en los casos que muestren alguna fase positiva (actividad anormal del 99mTc-Tetrofosmin), es imprescindible considerar la necesidad de realizar estudio histopatológico u otros estudios de extensión para confirmar o descartar neoplasia agresiva.

Las técnicas de imagen funcional permiten evaluar la respuesta a tratamiento quirúrgico, hacer una marcada diferencia entre tejido residual, recidivante y cambios necróticos, fibrosis, postquirúrgicos y post-radiación, en nuestra Institución el uso de la gammagrafía con marcadores tumorales (MIBI y Tetrofosmin), ha limitado el uso de la gammagrafía ósea, que si bien, es conocida su alta sensibilidad, el depósito anormal de disfofonatos, en patología no tumoral y tumoral benigna/maligna, sumado a que sólo nos permite visualizar estructuras óseas, da como resultado una especifici-

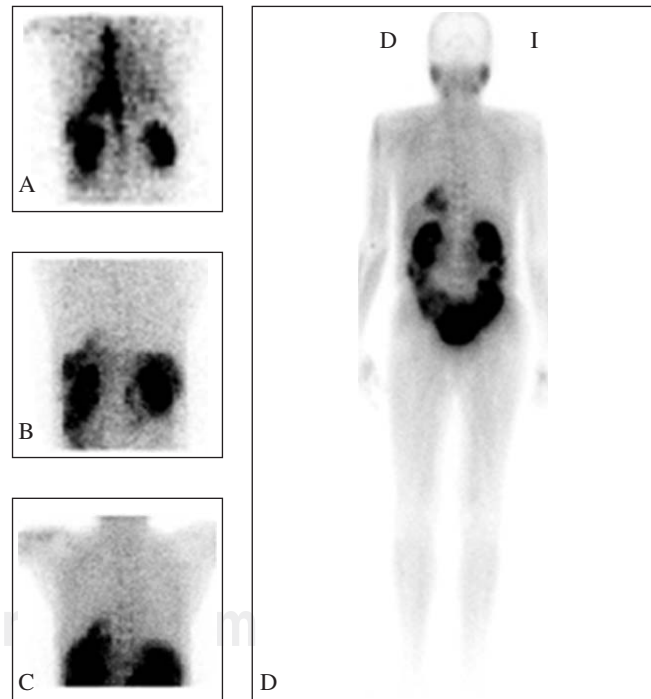


Figura 5. Lesión T12. Sin actividad anormal en fases vascular (A), tisular (B), tardía (C) y rastreo corporal (D). Diagnóstico; Lisis vertebral. Diagnóstico; negativo a malignidad.

idad muy baja, en cambio, el marcador tumoral se deposita en todas aquellas lesiones con incremento de vascularidad y actividad metabólica incluyendo al tejido extraóseo.

Conclusión

Las técnicas de imagen funcional en oncología tienen un valor diagnóstico y de pronóstico comprobado, debido a que permiten evaluar la respuesta a tratamiento, permiten diferenciar al tejido residual y recidivante de fibrosis, cambios necróticos, postquirúrgicos y posradiación.

La gammagrafía con ^{99m}Tc-Tetrofosmin como estudio de marcaje tumoral es una excelente herramienta diagnóstica para lesiones del sistema músculo-esquelético. Su alta sensibilidad y VPN de 100% le permiten descartar malignidad, ayuda a estadificar la lesión, permite detectar extensión a otras estructuras, dar seguimiento con o sin tratamiento y permite detectar recidiva o remanente, incluso en el TCG considerado un tumor benigno, sin embargo, es importante tener en cuenta que la patología benigna, incluidos procesos inflamatorios activos, son las principales causas de falso positivo y queda a consideración clínica realizar estudio histopatológico y complementar con estudios de extensión.

No obstante las ventajas que ofrece la técnica, estamos ciertos de que son necesarios estudios más amplios inclusive multicéntricos, que contemplen retos diagnósticos entre los radiofármacos de marcaje tumoral disponibles, aplicación de diferentes técnicas de adquisición y proceso; evaluación del estadio, grados y localización de la patología tumoral y uso simultáneo de técnicas morfo-funcionales como el SPECT/CT que permitan mejorar la precisión diagnóstica.

Agradecemos a la empresa MYMSA SA de CV, el apoyo otorgado para la realización de este protocolo.

Bibliografía

- Engels AE, Fraumeni FJ, Jr: New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000. New malignancies following cancer of the bone and soft tissue and Kaposi sarcoma. National Cancer Institute. NIH Publ. Bethesda, MD, 2006; (05)5302: 313-23.
- Jemal A, Murray T, Ward E, et al: Cancer statistics CA. *Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
- Fukumoto M: Single-photon agents for tumor imaging: ²⁰¹Tl, ^{99m}Tc-MIBI and ^{99m}Tc-tetrofosmin. *Ann Nucl Med* 2004; 18(2): 79-95.
- Fuster D, Vinolas N, Mallafre C, Pavia J, Martin F, Pons F: Tetrofosmin as predictors of tumor response. *Q J Nucl Med* 2003; 47(1): 58-62.
- Higley B, Smith T, Gemmill HG, Das Gupta P, Gvozdanovic DV, Graham D, Hinge D, Davidson J, Lahiri A: Technetium-99m-1,2-bis[bis(2-ethoxyethyl) phosphino]ethane: human biodistribution, dosimetry and safety of a new myocardial perfusion imaging agent. *J Nucl Med* 1993; 34(1): 30-8.
- Fattori B, Gross M, Nacci A, Bianchi F, Cosottini M, Ursino F, Manca G, Rubello D, Strauss HW, Mariana G: The role of ^{99m}Tc-tetrofosmin scintigraphy for staging patients with laryngeal cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2005; 20(1): 27-35.
- Smith JR, Oates ME: Radionuclide imaging of the parathyroid glands: patterns, pearls and pitfalls. *Radiographics* 2004; 24(4): 1101-15.
- Karanikas G, Köstler WJ, Becherer A, Wiesner K, Dudczak R, Krainer M, Kletter K: Technetium ^{99m}-tetrofosmin scintigraphy in patients with metastatic soft tissue sarcoma. *Oncology Reports* 2002; 9: 1009-13.
- Soderlund V, Jonsson C, Bauer HC, Brosjö O, Jacobsson H: Comparison of technetium-99m-MIBI and technetium-99m-tetrofosmin uptake by musculoskeletal sarcomas. *J Nucl Med* 1997; 38(5): 682-6.
- Bongers V, Perre C, de Hooge P: The use of scintimammography for detecting the recurrence of loco-regional breast cancer: histopathologically proven results. *Nucl Med Commun* 2004; 25(2): 145-9.
- Klain M, Maurea S, Secondo L, Cuocolo A, Salvatore M: Technetium-99m-tetrofosmin imaging of differentiated mixed thyroid cancer. *J Nucl Med* 1995; 36(12): 2248-51.
- Lind P, Gallowitsch HJ, Langsteger W, Kresnik E, Mikosch P, Gomez I: Technetium-99m-tetrofosmin whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1997; 38(3): 348-52.
- Hashimoto T, Takahashi K, Goto M, Endo H, Kono T, Nishiyama H, et al: Detection of malignant thymoma in primary tumor and metastatic lesions using ^{99m}Tc-tetrofosmin scintigraphy. *Radiation Medicine* 2001; 19(3): 169-72.
- Schillaci O, Spanu A, Madeddu G: [^{99m}Tc]sestamibi and [^{99m}Tc]tetrofosmin in oncology: SPET and fusion imaging in lung cancer, malignant lymphomas and brain tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 49:133-44.
- SpanuAlexiou GA, Fotopoulos AD, Papadopoulos A, Kyritsis AP, Polyzoidis KS, Tsiouris S: Evaluation of brain tumor recurrence by (^{99m}Tc)-tetrofosmin SPECT: a prospective pilot study. *Ann Nucl Med* 2007; 21(5): 293-8. Epub 2007 Jul 25.
- Schillaci OA, Madeddu G: ^{99m}Tc labeled cationic lipophilic complexes in malignant and benign tumors: the role of SPET and pinhole-SPET in breast cancer, differentiated thyroid carcinoma and hyperparathyroidism. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 49: 145-69.
- Spanu A, Solinas ME, Farris A, Arru A, Chessa F, Madeddu G, Falchi A: The usefulness of ^{99m}Tc-tetrofosmin SPECT in the detection of lung metastases from extrapulmonary primary tumors. *Radiol Med (Torino)* 2004; 107(1-2): 113-27.
- Wakasugi S, Tsukuma H, Inaji H, Hashizume T, Noguchi A, Ohnishi T: Predictive value of bone marrow accumulation of Tc-99m tetrofosmin for subsequent development of distant metastases in breast cancer. *Ann Nucl Med* 2007; 21(8): 429-37.
- Schillaci O, Spanu A, Scopinaro F, Monteleone F, Masala S, Tarantino U, Madeddu G, Simonetti G: Technetium-99m tetrofosmin scintigraphy in pediatric osteogenic sarcoma. *Oncol Rep* 2003; 10(3): 605-8.
- Meghdadi S, Karanikas G, Schlagbauer-Wadi H, Jansen B, Chehne F, Rodriguez M, Pehamberger H, Sinzinger H: Technetium-99m-Tetrofosmin a new agent for melanoma imaging? *Anticancer Res* 1998; 18: 2759-62.
- Yapar Z, Kibar M, Ozbarlas S, Sahin B, Uguz A, Gonlusen G, Inal ME: Tc-99m-tetrofosmin scintigraphy in a primary giant cell tumor of bone with pulmonary metastases. *Ann Nucl Med* 2003; 17(2): 153-7.
- Yapar Z, Kibar M, Yapar AF, Uguz A, Ozbarlas S, Gonlusen G: The value of Tc-99m-tetrofosmin scintigraphy in the assessment of P-glycoprotein in patients with malignant bone and soft-tissue tumors. *Ann Nucl Med* 2003; 17(6): 443-9.
- Yapar Z, Kibar M, Ozbarlas S, Yapar AF, Uguz A, Zorludemir S, Herdem M: ^{99m}Tc-tetrofosmin scintigraphy in musculoskeletal tumours: the relationship between P-glycoprotein expression and tetrofosmin uptake in malignant lesions. *Nucl Med Commun* 2002; 23(10): 991-1000.