

## ORIGINAL

### Determinación de la certeza diagnóstica de la gammagrafía tiroidea con tecnecio 99 sestamibi en pacientes con nódulo tiroideo y resultado histopatológico definitivo

José Luis Beristain Hernández<sup>a,\*</sup>, Erick Servín Torres<sup>a</sup>, Alejandro Sosa Caballero<sup>b</sup>, José Arturo Velázquez García<sup>a</sup>, Roger Pozzo Bobarín<sup>a</sup>, Germán Delgadillo Teyer<sup>a</sup>, Ignacio Serrano Galeana<sup>a</sup>, Alfredo Márquez Hernández<sup>c</sup>, Francisco Bevia Pérez<sup>a</sup>, Marco Antonio Piscil Salazar<sup>a</sup>, Daniel Ortiz De La Peña Salazar Ilarregui<sup>a</sup>, Francisco Javier Sánchez González<sup>a</sup> y Amilcar Espinoza Aguilar<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Cirugía General, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, México

<sup>b</sup>Departamento de Endocrinología, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, México

<sup>c</sup>Departamento de Medicina Nuclear, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, México

<sup>d</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, México

Recibido el 24 de enero de 2010; aceptado el 13 de julio de 2010

Disponible en Internet el 28 de octubre de 2010

#### PALABRAS CLAVE

Tecnecio 99  
sestamibi;  
Nódulo tiroideo;  
Cáncer tiroideo

#### Resumen

**Antecedentes:** La gammagrafía con tecnecio 99 (Tc99) sestamibi y la biopsia por aspiración permiten predecir de forma relativamente segura el resultado histopatológico de un nódulo tiroideo.

**Objetivo:** Determinar la utilidad diagnóstica de la gammagrafía tiroidea con tecnecio 99 sestamibi para detección de malignidad en pacientes con nódulo tiroideo, confirmado por resultado histopatológico definitivo posterior a tiroidectomía.

**Material y métodos:** Se estudió un total de 69 pacientes con diagnóstico de nódulo tiroideo solitario que contaban con punción por aspiración con aguja fina y que fueron sometidos a tiroidectomía total ante sospecha de cáncer con análisis patológico posterior en todos. Cincuenta y cuatro pacientes con gammagrafía tiroidea positiva para malignidad; 25 pacientes con un histopatológico final de cáncer y 29 con un histopatológico negativo al mismo. Quince pacientes con gammagrafía tiroidea negativa para neoplasia tiroidea, con 3 presentando un diagnóstico de cáncer confirmado por patología y 12 confirmados con ausencia de malignidad.

**Resultados:** En el presente estudio se realizó un análisis estadístico para determinar la certeza diagnóstica del Tc99 sestamibi para detectar malignidad en los nódulos tiroideos.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlberistain@yahoo.com (J.L. Beristain Hernández).

El estudio con gammagrafía tiroidea con Tc99 sestamibi para cáncer de tiroides, tuvo una sensibilidad de 89,28%, con una especificidad de 29,25%. El Tc99 sestamibi mostró un valor predictor positivo de 46,29% y un valor predictor negativo de 80%.

**Conclusiones:** Consideramos que la práctica de la gammagrafía tiroidea con Tc99 sestamibi debe ser una técnica diagnóstica que se utilice de forma rutinaria en todo aquel paciente con un nódulo tiroideo que presente una punción aspiración con citología tiroidea indeterminada; siendo su mayor utilidad para descartar malignidad en aquellos que presentan captación baja en el estudio de medicina nuclear.

© 2010 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Tc99 sestamibi scan;  
Thyroid nodule;  
Thyroid cancer

## Determination of the diagnostic accuracy of 99mTc sestamibi scanning in patients with thyroid nodule and a definitive histopathological report

### Abstract

**Background:** 99mTc sestamibi scanning and aspiration biopsy can predict the histopathological result of a thyroid nodule fairly accurately.

**Objective:** To determine the accuracy of 99mTc sestamibi scanning in detecting malignancy in patients with thyroid nodule confirmed by definitive histopathological report after thyroidectomy.

**Material and methods:** A total of 69 patients with a solitary thyroid nodule were studied. In all patients, fine needle aspiration, total thyroidectomy for suspected thyroid cancer, and histological analysis of the surgical specimen were performed. There were 54 patients with a positive 99mTc sestamibi scan; of these, malignancy was confirmed by histological analysis in 25 and excluded in 29. There were 15 patients with a negative 99mTc sestamibi scan; of these, three had a final diagnosis of cancer and 12 were confirmed as cancer-free.

**Results:** The diagnostic accuracy of 99mTc sestamibi scanning in detecting malignancy in thyroid nodules was determined through a statistical analysis. 99mTc sestamibi scan for thyroid cancer had a sensitivity of 89.28% and a specificity of 29.25%. The positive predictive value was 46.29% and the negative predictive value was 80%.

**Conclusions:** We believe that 99mTc sestamibi scan should be routinely used in all patients with a thyroid nodule and an indeterminate result on fine needle aspiration. This procedure is most useful in excluding malignancy in patients with a negative 99mTc sestamibi scan.

© 2010 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Los tumores tiroideos son las neoplasias endocrinas más comunes. La ultrasonografía de alta resolución puede detectar nódulos tiroideos del 19 al 67% de individuos seleccionados al azar, con mayor frecuencia en mujeres y ancianos<sup>1,2</sup>. Usualmente se presentan como nódulos en la región cervical anterior que pueden ser localizados por palpación directa. El estudio del nódulo tiroideo radica en excluir cáncer. La mayoría de estos nódulos son hiperplásicos y benignos (coloides) o adenomas foliculares, sin embargo del 5 al 10% de estos nódulos son carcinomas. El diferenciar, después de un resultado indeterminado de punción por aspiración con aguja fina, los nódulos neoplásicos de los hiperplásicos y distinguir benignos de los malignos es un gran reto.

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT), que incluye los tipos papilar y folicular, comprende la vasta mayoría (más del 90%) de todos los cánceres de tiroides. En el EE.UU. se detectan aproximadamente 23.500 casos nuevos de CDT cada año<sup>3,4</sup> y la incidencia está aumentando<sup>5</sup>.

Las características que sugieren malignidad son los siguientes<sup>6</sup>. Joven (menos de 20 años) o anciano (más de 70 años). Sexo masculino. Radiación cervical externa, con mayor riesgo si se expuso en la niñez o adolescencia. Datos compresivos en un

tumor de crecimiento rápido. Antecedente familiar de cáncer tiroideo o neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

En cuanto al tumor es de mal pronóstico el tamaño grande y que sea infiltrante, al igual que el presentar rasgos histopatológicos tales como atipia nuclear, necrosis tumoral, invasión vascular y compromiso ganglionar.

Si se consideran todos los tipos de cáncer tiroideo, estos se presentan más a menudo desde la tercera década de la vida, pero la frecuencia por edad muestra una curva bimodal en ambos sexos con picos en los grupos de 30 a 34 años y de 50 a 54 años<sup>7</sup>.

Se han hecho intentos para desarrollar criterios verdaderos para distinguir nódulos benignos de los malignos. Las lesiones sin eco (quistes verdaderos) y las hiperecoicas de forma homogénea tienen bajo riesgo de malignidad<sup>8,9</sup>.

Los criterios predictores positivos de malignidad incluyen nódulos hipoeoicos sólidos, presencia de microcalcificaciones, forma irregular, ausencia de halo, sin embargo, la sensibilidad es del 64%, en los nódulos malignos que demostraron características típicas de malignidad y es observador dependiente<sup>10</sup>.

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) es el mejor medio para la evaluación inicial de un nódulo o tumor tiroideo. Su sensibilidad, especificidad y seguridad diagnóstica es de

83, 92 y 95%, respectivamente<sup>11</sup>. Mediante esta técnica es posible clasificar al nódulo como benigno, indeterminado o potencialmente neoplásico.

Un diagnóstico citológico benigno, como bocio coloide o tiroiditis, permite observar al paciente o tratarlo médicamente. Si los resultados de los estudios señalan malignidad se indica la necesidad de cirugía, pero un aspirado indeterminado debido a la presencia de células foliculares o linfoides podría significar adenoma o carcinoma folicular en el primer caso y tiroiditis linfocítica o linfoma en el segundo caso.

## Objetivos

Determinar la utilidad diagnóstica de la gammagrafía tiroidea con tecnecio 99 sestamibi para detección de malignidad en pacientes con nódulo tiroideo, confirmado por el diagnóstico histopatológico definitivo posterior a tiroidectomía en nuestro hospital.

## Material y métodos

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de nódulo tiroideo a quienes se les había realizado gammagrafía con tecnecio 99 sestamibi. Se analizó la relación entre el resultado de la gammagrafía y el diagnóstico histopatológico definitivo posterior a tiroidectomía para determinar la certeza diagnóstica del primero.

## Diseño

Observacional, transversal, retrolectivo, descriptivo, analítico y abierto.

## Universo de trabajo

Pacientes asegurados al Instituto Mexicano del Seguro Social, atendidos en la UMAE Hospital de Especialidades «Dr. Antonio Fraga Mouret» del Centro Médico Nacional «La Raza», con diagnóstico de nódulo tiroideo y que contaban con tecnecio 99 sestamibi, del 1 de enero de 2003 al 31 de diciembre de 2007.

## Población a estudiar

Pacientes con nódulo tiroideo y gammagrafía con tecnecio 99 sestamibi que contaban con resultado histopatológico definitivo posterior a tiroidectomía.

## Tamaño de la muestra

No requerido, ya que el muestreo será no probabilístico por cuota en todos aquellos pacientes que cumplan con los criterios de selección.

## Sitio del estudio

Departamentos clínicos de Cirugía General, Endocrinología, Patología y Medicina Nuclear de la UMAE Hospital de

Especialidades del Centro Médico Nacional «La Raza». La recopilación de datos se realizó en el Archivo Clínico del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional «La Raza».

## Criterios de selección:

- **Inclusión:** Pacientes de sexo masculino o femenino. Portadores de nódulo tiroideo. Con gammagrafía con Tc99 sestamibi con resultado por escrito. Operados de tiroidectomía o hemitiroidectomía. Con resultado histopatológico definitivo con informe por escrito.
- **Exclusión:** Sin resultado histopatológico definitivo posterior a cirugía. Tecnecio 99 sestamibi realizado en otros hospitales. Resultado histopatológico definitivo realizado fuera del hospital, a excepción de los casos en que se haya realizado revisión de pieza en el servicio de patología. Pacientes cuyos expedientes clínicos fueron retenidos por causas legales y/o administrativas.
- **Eliminación:** Pacientes con datos incompletos en el expediente. Pacientes cuyos expedientes clínicos no se encontraban en el archivo clínico.

## Métodos

Se revisó la base de datos del servicio de endocrinología en búsqueda de pacientes que cumplieran con los criterios de selección del presente estudio, posteriormente se solicitaron y obtuvieron los expedientes clínicos del archivo clínico del hospital, se revisaron dichos expedientes uno por uno para ratificar que cumplieran con los criterios de selección y a su vez se verificó el diagnóstico histopatológico final, en caso de que el expediente no contaba con el reporte histopatológico final, se acudía al servicio de patología para solicitar una copia de la que se obtenía el diagnóstico y esta se anexaba al expediente.

Se realizó en formato electrónico en Excel versión 2007 una hoja recolectora de datos *ex profeso*, en la que se vaciaron de acuerdo a criterios de codificación establecidos. Se captaron las siguientes variables: nombre, número de afiliación IMSS (estos 2 datos se mantendrán en anonimato y solo se utilizaron para localizar el expediente clínico); sexo, edad, resultado del tecnecio 99 sestamibi e informe histopatológico definitivo.

Se realizó una tabla de trabajo, donde se sacaron los datos necesarios para determinar el valor predictivo, especificidad, sensibilidad del tecnecio 99 sestamibi en el estudio del nódulo tiroideo. Además se individualizaron los resultados para pacientes con patrón papilar, folicular e indeterminado de acuerdo a las biopsias por aspiración con aguja fina.

## Análisis estadístico de datos

Todos los datos recopilados en la hoja de concentración se registraron en una base de datos de Excel (Microsoft 2007). Los datos demográficos de los pacientes fueron comparados de manera separada, reportando con medidas de estadística descriptiva con medidas de resumen y tendencia central y su representación gráfica. Los resultados también fueron analizados de manera separada y los datos expresados en frecuencias absolutas. Desde el punto de vista inferencial,

los resultados se analizaron con  $\chi^2$  a partir de una tabla de  $2 \times 2$  (prueba diagnóstica): Grupo 1, pacientes que tuvieron una gammagrafía positiva y un resultado histopatológico positivo a cáncer; Grupo 2, aquellos con gammagrafía negativa y un resultado histopatológico positivo a cáncer; Grupo 3, aquellos con gammagrafía positiva y un resultado histopatológico negativo a cáncer, y Grupo 4, aquellos con gammagrafía negativa y un resultado histopatológico negativo a cáncer.

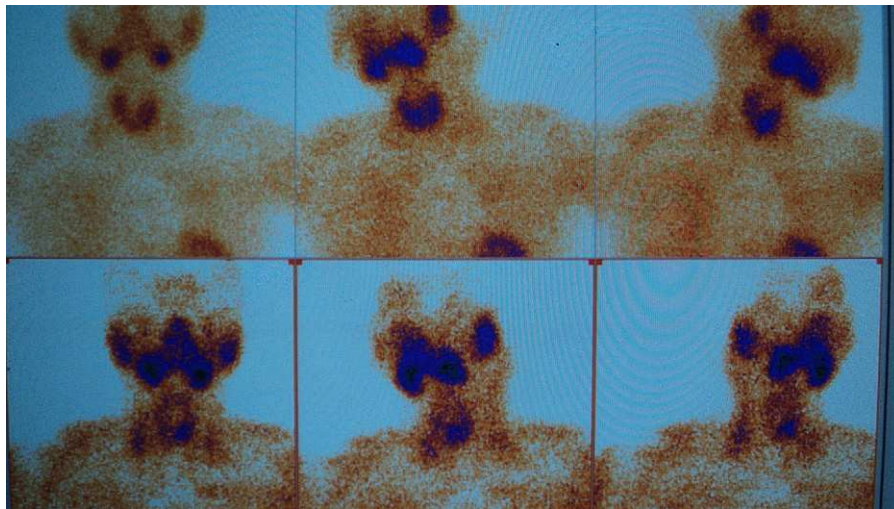
Previo al análisis se definieron los siguientes supuestos estadísticos: significancia a 95% a 1 cola, poder del estudio 80%; por lo tanto en todos los casos la significancia estadística fue con una  $p < 0,05$ .

## Resultados

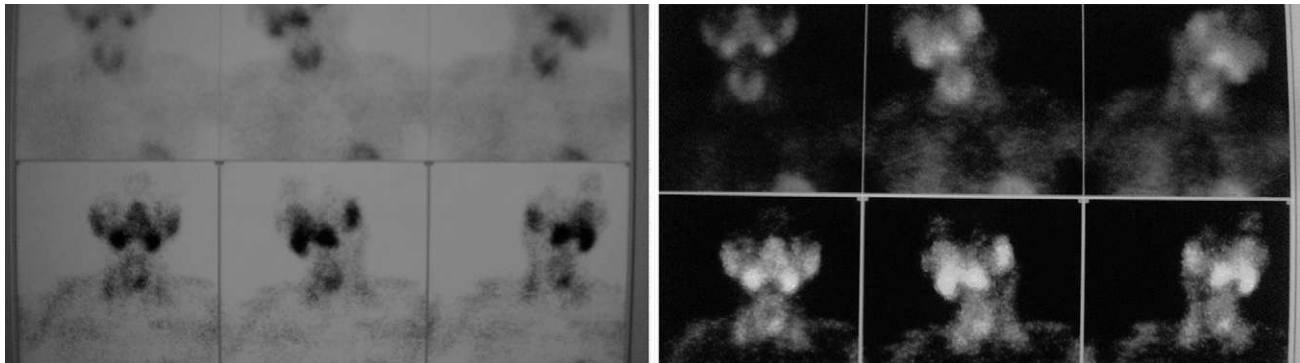
Se encontraron un total de 69 pacientes que cumplían con los criterios para ser considerados para el estudio. Del total de pacientes, 64 fueron mujeres (92,75%) y 5 hombres (7,24%). Los límites de edad de los pacientes fueron de 22 a 73 años, con una media de 47,5 años, una mediana de 48,56 años y una moda de 63.



**Figura 4** Laminilla de punción por aspiración por aguja fina de nódulo tiroideo. Tinción con hematoxilina y eosina para citología, sin aceite de inmersión, en objetivo de  $10 \times$ . Se observa una muestra adecuada, con fondo sucio debido a eritrocitos.



**Figura 1** Gammagrama tiroideo con tecnecio 99 setamibi con distribución heterogénea del radiotrazador. Se aprecian múltiples nódulos hipocaptantes o fríos.

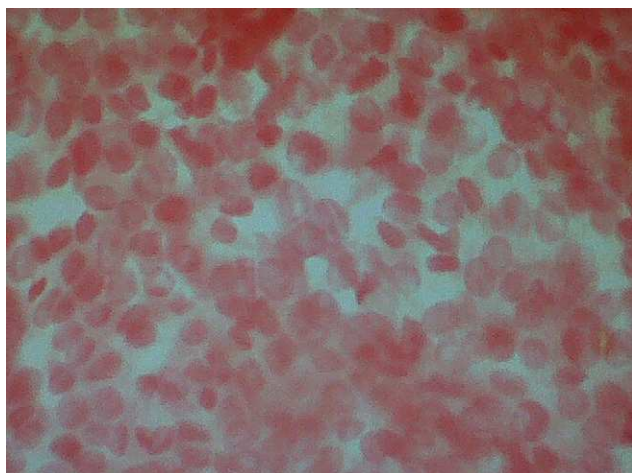


**Figura 2 y 3** Gammagrama tiroideo con tecnecio 99 sestamibi. Distribución heterogénea del radiofármaco caracterizado por la presencia de imágenes pequeñas, con bajo porcentaje de captación.



Del total de pacientes se tuvo 54 con gammagrafía positiva para malignidad (figs. 1–3), de los cuales 25 tuvieron un diagnóstico histopatológico final de cáncer y 29 un diagnóstico histopatológico negativo al mismo. Asimismo, 15 pacientes con gammagrafía negativa a neoplasia tiroidea, de los cuales 3 presentaron finalmente diagnóstico de cáncer confirmado por patología y 12 fueron confirmados con ausencia de malignidad (figs. 4 y 5).

Los valores extrapolados a partir de la tabla de  $2 \times 2$ , mostraron que el estudio con gammagrafía con tecnecio 99 sestamibi para cáncer de tiroides, tiene una sensibilidad de 89,28%, con una especificidad de 29,25%. Asimismo, el tecnecio 99 sestamibi muestra un valor predictor positivo de 46,29% y un valor predictor negativo de 80% (tabla 1).



**Figura 5** Laminilla de punción por aspiración por aguja fina de nódulo tiroideo. Tinción con hematoxilina y eosina para citología, sin aceite de inmersión, en objetivo de  $40 \times$ . Se observan frondas papilares y en otras grupos de células, en donde vemos núcleos con pseudoinclusiones, otros con surcos intranucleares y la mayoría tienen una apariencia en vidrio esmerilado (núcleos vacíos). Se aprecia también presencia de algunos histiocitos.

## Discusión

Si el aspirado citológico de una PAAF es indeterminado, la gammagrafía tiroidea solo es de utilidad si demuestra un nódulo hipercaptante o hiperfuncional, ya que este muy rara vez es maligno. En la mayoría de las ocasiones, en más del 80% el nódulo es frío y el riesgo de malignidad alcanza 5–15%<sup>11</sup>. Por otro lado, cuando el resultado de la punción por aspiración es indeterminado, el diagnóstico definitivo solo se establece a partir de la pieza quirúrgica<sup>11</sup>. Dado que en la mayoría de los casos la PAAF permite definir el tipo histológico preciso en una forma simple y con mínima invasión aun en manos experimentadas y con ayuda del ultrasonido, solo entre el 60 y el 85% de estos procedimientos terminará en un diagnóstico definitivo<sup>11</sup>.

Durante la última década, el tecnecio 99 sestamibi (hexaki-2 methoxy-isobutil-isonitrilo), molécula catiónica y lipofílica, fue introducida como un agente de imagen para la perfusión y viabilidad miocárdica<sup>12–15</sup>. El tecnecio 99 sestamibi se acumula en algunas lesiones benignas y malignas, en lugares como el pulmón, cerebro, paratiroides y hueso<sup>1,16–18</sup>.

Se han encontrado rastreos con tecnecio 99 sestamibi positivos en tumores tiroideos<sup>19–21</sup>, pero cuando se aplica el estudio a nódulos tiroideos, el procedimiento puede presentar dificultades para diferenciar una lesión benigna de una maligna<sup>22–24</sup>.

Los carcinomas poco diferenciados son predominantemente positivos para tecnecio 99 sestamibi, la razón de ello es que más del 90% del radiofármaco difunde en la matriz mitocondrial; los tumores poco diferenciados tienen un alto contenido de mitocondrias y el sestamibi es un catión monovalente con ligandos lipofílicos que permiten cruzar mediante transporte pasivo la membrana celular y concentrarse primariamente en la matriz mitocondrial<sup>11</sup>.

De forma interesante, el rastreo con tecnecio 99 sestamibi se ha encontrado positivo más frecuentemente en tumores de Hürthle que cuando se compara con otras neoplasias tiroideas<sup>25,26</sup>; la relevancia de esta observación en la evaluación diagnóstica de nódulos tiroideos no está del todo clara<sup>25,26</sup>.

**Tabla 1** Distribución de la población de pacientes con nódulo tiroideo, gammagrama con sestamibi y resultado histopatológico definitivo

Pacientes con nódulo tiroideo	Histopatológico POSITIVO para cáncer de tiroides	Histopatológico NEGATIVO para cáncer de tiroides	
Individuos gammagrafía positiva	A Verdaderos positivos	B Falsos positivos	A+B Total de sujetos con prueba positiva
	25	29	54
Individuos gammagrafía negativa	C Falsos negativos	D Verdaderos negativos	C+D Total de sujetos con prueba negativa
	3	12	15
	A+C	B+D	N=69
	28	41	Tamaño total de muestra
	Total de enfermos	Total de sanos	

Existen estudios donde el objetivo ha sido determinar la exactitud de diagnóstico de la PAAF y el tecnecio 99 sestamibi en relación al resultado histopatológico definitivo en pacientes con patrón indeterminado<sup>27</sup>. El valor del rastreo con tecnecio 99 sestamibi es que elimina la posibilidad de malignidad en más del 38% de estos pacientes, lo que indica que cuando la PAAF se realiza como primer examen diagnóstico y se reporta como patrón indeterminado, un rastreo con tecnecio 99 sestamibi negativo puede ayudar para excluir malignidad en un número significativo de pacientes, evitando de este modo la necesidad para un segundo y más invasor estudio diagnóstico o procedimiento terapéutico<sup>28</sup>.

En los pacientes que se presentaron con una PAAF con patrón indeterminado, la combinación de un estudio con tecnecio 99 sestamibi y una biopsia transoperatoria resultó en una sensibilidad y especificidad del 100% para el diagnóstico diferencial entre patología benigna y maligna<sup>25,27</sup>.

Ninguno de los pacientes con una prueba de tecnecio 99 sestamibi negativa tuvieron un diagnóstico histopatológico final de malignidad; todos los pacientes con un diagnóstico definitivo de malignidad tuvieron un rastreo con tecnecio 99 sestamibi positivo. A pesar de esto, algunos pacientes con un diagnóstico histopatológico definitivo de lesiones benignas tuvieron un rastreo con tecnecio 99 sestamibi positivo<sup>27</sup>.

En el estudio de Hurtado et al, 12 pacientes con un rastreo con tecnecio 99 sestamibi positivo, una PAAF con patrón indeterminado y una interpretación peroperatoria de tumor folicular, fueron finalmente diagnosticados después del estudio de las piezas de tiroidectomías; el 50% de estos casos tuvieron un diagnóstico final de malignidad<sup>27,28</sup>. Este trabajo viene a apoyar lo referido en la mayoría de los de la literatura mundial, aunque por otro lado, muestra valores de predicción algo más limitados que otros reportados en nuestro medio. Lo anterior debido probablemente a diferencias en las poblaciones atendidas en los distintos centros, al mayor número de pacientes estudiados en este trabajo, así como quizá a la fase clínica más temprana en que se encontraban nuestros pacientes.

## Conclusiones

Con lo anterior, podemos concluir que el tecnecio 99 sestamibi es una herramienta diagnóstica con una alta sensibilidad y una baja especificidad para el cáncer diferenciado de tiroides. Siendo además una prueba con un valor predictor positivo relativamente bajo, pero con un valor predictor negativo del 80%, siendo relativamente certero para determinar que pacientes con pruebas negativas, no requerirán cirugía. Finalmente consideramos que la práctica de la gammagrafía con tecnecio 99 sestamibi debe ser una técnica diagnóstica que se utilice de forma rutinaria en todo aquel paciente con un nódulo tiroideo que presente una PAAF con citología tiroidea indeterminada; considerando que su mayor utilidad es para descartar malignidad en aquellos que presentan baja captación en el estudio de medicina nuclear.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Phillips BD, Gopalakrishnan G, Gohn R, Hennessey JV. Lithium toxicity precipitated by profound hypothyroidism. *Thyroid*. 2008;18:651-4.
2. Bruneton JN, Balu-Maestro C, Marcy PY, Melia P, Mourou MY. Very high frequency (13 MHz) ultrasonographic examination of the normal neck: detection of normal lymph nodes and thyroid nodules. *J Ultrasound Med*. 1994;13:87-90.
3. Toubert ME, Dib-Deperrest A, Houzé P, Parquet N, Hindie E, Moretti JL. Plasma exchanges overcome persistent iodine overload to enable 1.31I ablation of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2008;18:469-72.
4. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin*. 2001;51:15-56.
5. Kim E, Jeong SP, Son KR, Kim JH, Se JJ, Dong GN. Preoperative Diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography. *Thyroid*. 2008;18:411-8.
6. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 1998;338:297-306.
7. Herrera AG, Granados GM, Aguilar JL. Cáncer de tiroides. En: *Manual de Oncología. Procedimientos Médico Quirúrgicos*. México: McGraw Hill; 2003, p. 301-20.
8. Leisner B. Ultrasound evaluation of thyroid diseases. *Horm Res*. 1987;26:33-41.
9. Solbiati L, Volterrani L, Rizzatto G, Bazzocchi M, Busilacci P, Candiani F. The thyroid gland with low uptake lesions: evaluation by ultrasound. *Radiology*. 1985;155:187-91.
10. Seya A, Oeda T, Terano T, Omura M, Tahara K, Nishikawa T. Comparative studies on fine needle aspiration cytology with ultrasound scanning in the assessment of thyroid nodule. *Jpn J Med*. 1990;29:478-80.
11. Renshaw AA. Accuracy of thyroid fine-needle aspiration using receiver operator characteristic curves. *Am J Clin Pathol*. 2001;116:477-82.
12. Baillet GY, Mena IG, Kuperus JH, Robertson J, French WJ. Simultaneous technetium-99m MIBI angiography and myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med*. 1989;30:38-44.
13. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E, Marsch S. Use of technetium-99m isonitrite (RP-30A) in assessing left ventricular perfusion and function at rest and during exercise in coronary artery disease, and comparison with coronary arteriography and exercise thallium-201 SPECT imaging. *Am J Cardiol*. 1989;64:270-5.
14. Kiat H, Maddahi J, Roy LT, Van Train K, Friedman J, Resser K, et al. Comparison of technetium 99m methoxy isobutyl isonitrite and thallium 201 for evaluation of coronary artery disease by planar and tomographic methods. *Am Heart J*. 1989;117:1-11.
15. Taillefer R, Lambert R, Dupras G, Grégoire J, Léveillé J, Essiambre R, et al. Clinical comparison between thallium-201 and Tc-99m-methoxy isobutyl isonitrite (hexamibi) myocardial perfusion imaging for detection of coronary artery disease. *Eur J Nucl Med*. 1989;15:280-6.
16. Aktolun C, Bayhan H, Kir M. Clinical experience with Tc-99m MIBI imaging in patients with malignant tumors. Preliminary results and comparison with Tl-201. *Clin Nucl Med*. 1992;17:171-6.
17. Geatti O, Shapiro B, Orsolin PG, Proto G, Guerra UP, Antonucci F, et al. Localization of parathyroid enlargement: experience with technetium-99m methoxyisobutylisonitrite and thallium-201 scintigraphy, ultrasonography and computed tomography. *Eur J Nucl Med*. 1994;21:17-22.
18. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m- sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med*. 1992;33(10):1801-7.

19. Balon HR, Fink-Bennet TD, Stoffer SS. Technetium-99m-sestamibi uptake by recurrent Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *J Nucl Med.* 1992;33:1393–5.
20. Foldes I, Levay A, Stotz G. Comparative scanning of thyroid nodules with technetium-99m pertechnetate and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile. *Eur J Nucl Med.* 1993;20:330–3.
21. Nakahara H, Noguchi S, Murakami N. Technetium-99m-sestamibi scintigraphy compared with thallium-201 in evaluation of thyroid tumors. *J Nucl Med.* 1996;37:901–4.
22. Scott AM, Kostakoglu L, O'Brien JP. Comparison of technetium-99m-MIBI and thallium-201-chloride uptake in primary thyroid lymphoma. *J Nucl Med.* 1992;33:1396–8.
23. Vattimo A, Bertelli P, Burroni L. Effective visualization of suppressed thyroid tissue by means of baseline 99mTc-methoxy isobutyl isonitrile in comparison with 99mTc-pertechnetate scintigraphy after TSH stimulation. *J Nucl Biol Med.* 1992;36:315–8.
24. Vattimo A, Bertelli P, Cintonio M. Identification of Hürthle cell tumor by single-injection, double-phase scintigraphy with technetium-99m-sestamibi. *J Nucl Med.* 1995;5:778–82.
25. Hurtado-López L, Arellano-Montaña S, Torres-Acosta EM, Zaldívar Ramírez FR, Duarte-Torres RM, Alonso-de-Ruiz P, et al. Combined use of fine-needle aspiration biopsy, MIBI scans and frozen section biopsy offers the best diagnostic accuracy in the assessment of the hypofunctioning solitary thyroid nodule. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:1273–9.
26. Hurtado López L, Arellano Montaña S, Martínez-Ducker C. TSH alone is not sufficient to exclude all patients with a functioning thyroid nodule from undergoing testing to exclude thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:1173–8.
27. Erdil TJ, Özker K, Kabasakal L, Kanmaz B, Sönmezoglu K, Atasoy KC, et al. Correlation of technetium-99m MIBI and thallium-201 retention in solitary cold thyroid nodules with postoperative histopathology. *eur J Nucl Med.* 2000;27:713–20.
28. Hurtado-López LM, Martínez-Duncker C. Negative MIBI thyroid scans exclude differentiated and medullary thyroid cancer in 100% of patients with hypofunctioning thyroid nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:1701–3.