



Katia Hiromoto Koga

**DESENVOLVIMENTO DE UM ESCORE PREDITOR DA
EFICÁCIA DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO PRÉ-
OPERATÓRIO EM MULHERES COM CARCINOMA DE
MAMA LOCALMENTE AVANÇADO**

**Orientador
Prof. Dr. Jorge Nahás Neto**

**Co-orientadora
Profa. Dra. Sonia Marta Moriguchi**

Doutorado

**FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"
UNESP
2013**

KATIA HIROMOTO KOGA

**DESENVOLVIMENTO DE UM ESCORE PREDITOR DA
EFICÁCIA DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO PRÉ-
OPERATÓRIO EM MULHERES COM CARCINOMA DE
MAMA LOCALMENTE AVANÇADO**

*Tese apresentada junto ao Programa de Pós Graduação
do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e
Mastologia da Faculdade de Medicina – Campus
Botucatu – Universidade Estadual Paulista – Unesp para
obtenção do Título de Doutor*

Área de concentração: Tocoginecologia

Orientador: Prof.Dr. Jorge Nahás Neto

Co-orientadora: Profa. Dra. Sonia Marta Moriguchi

Botucatu

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Koga, Katia Hiromoto.

Desenvolvimento de um escore preditor da eficácia do tratamento quimioterápico pré-operatório em mulheres com carcinoma de mama localmente avançado / Katia Hiromoto Koga. - Botucatu, 2013

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Jorge Nahás Neto

Coorientador: Sonia Marta Moriguchi

Capes: 40101150

1. Mamas - Doenças - Tratamento. 2. Câncer - Quimioterapia. 3. Diagnóstico imunohistoquímico. 4. Tumores.

Palavras-chave: Câncer de mama; Painel imunohistoquímico; Preditor; Quimioterapia neoadjuvante; Sestamibi-99mTc.

Dedicatórias

*À minha mãe, **Laura**, exemplo de perseverança,
dedicação e força, responsável por tudo que acontece em
minha vida e acompanhou de perto mais esta jornada, sem a
sua insistência e luta, eu não teria conseguido.*

*Ao meu tio, **Shigueharu**, responsável pela minha
educação e formação, sem o seu incentivo, nada
disso seria possível.*

*A toda minha família que de alguma
maneira contribui para o término deste trabalho*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Jorge Nahás Neto, pelo apoio, confiança e orientação, indispensáveis para a viabilização deste estudo.

A Profa. Dra. Sonia Marta Moriguchi, amiga dedicada, muito obrigada pelos ensinamentos em Medicina Nuclear e do dia-a-dia, pelo apoio, incentivo, confiança, carinho, amizade e, sobretudo, pelo auxílio e orientação deste estudo, sem os quais a viabilização não seria possível.

À Profa. Dra. Beatriz Lotufo Griva, pelos primeiros ensinamentos em Medicina Nuclear que persistem até hoje, pelo incentivo, paciência e determinação e pela minha formação ética e profissional.

Ao Prof. Dr. Yoshio Kiy, pelos ensinamentos em Medicina Nuclear durante estes anos, que foram de fundamental importância para minha formação.

À amiga Rachel Starling Assad de Camargo, pela confiança e apoio compartilhados em mais esta jornada, pelo auxílio e conselhos diários.

Ao físico Eduardo Tinóis da Silva, pela amizade, colaboração e orientações no processamento dos dados deste estudo.

À Dra. Isabella Apendino Buchianeri e Dr. Napoleão Ramalho Rodrigues, ex-residentes deste serviço, pela amizade e horas dedicadas a esta pesquisa, indispensáveis para a realização deste projeto.

Aos residentes da Disciplina de Medicina Nuclear, pela ajuda na coleta de dados durante os anos de pesquisa.

Aos funcionários do Setor Técnico de Medicina Nuclear pelo auxílio técnico e colaboração na realização deste projeto.

Ao Prof. Dr. José Eduardo Corrente e Juliana Gadum de Lalla pela abordagem criteriosa da análise estatística deste estudo.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, pela orientação precisa dos trâmites administrativos desta tese.

Aos funcionários da Biblioteca da Unesp - Campus de Botucatu, pela orientação na padronização da referência bibliográfica, formatação desta tese e confecção da ficha catalográfica.

À Solange Sako, secretária da Pós-graduação da Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, pela ajuda e gentileza sobre a resolução das questões administrativas.

*A todos os **pacientes** que participaram deste estudo, sem os quais a coleta de dados não seria possível.*

A todas as pessoas, que de diferentes maneiras, contribuíram direta ou indiretamente na realização desta tese.

Muito Obrigada

Epígrafe

*Quanto mais aumenta nosso conhecimento, mais evidente fica
nossa ignorância.*

John F. Kennedy

Sumário

	Página
LISTA DE FIGURAS.....	12
LISTA DE TABELAS.....	14
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	16
RESUMO.....	19
ABSTRACT.....	21
1. INTRODUÇÃO.....	23
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32
3. OBJETIVOS.....	46
4. PUBLICAÇÃO	48
5. CONCLUSÕES.....	74
6. ANEXOS.....	76
6.1 Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa.....	77
6.2 Anexo 2 – Características do grupo avaliado.....	78

Lista de Figuras

Figura 1:	Representação esquemática da captação e efluxo do sestamibi- ^{99m} Tc.....	27
------------------	---	----

Publicação

Figura 1:	Imagem estática lateral esquerda: A- distribuição homogênea e B- distribuição heterogênea.....	55
------------------	--	----

Figura 2:	Disposição das áreas de interesse a) área amarela sobre o tumor; b) área verde expressa valor de referência (<i>background</i>) em espelho na mama contra-lateral.....	56
------------------	--	----

Figura 3:	Disposição das áreas de interesse a) áreas amarelas (1 e 3) sobre o tumor; b) áreas verdes (2 e 4) expressam valor de referência (<i>background</i>) em espelho na mama contra-lateral.....	56
------------------	---	----

Figura 4:	Disposição dos eixos: A- eixo longitudinal (vermelho) B- eixo transversal (azul).....	57
------------------	---	----

Figura 5:	Disposição dos eixos: A- eixos longitudinais (vermelho) B- eixos transversais (azul)	58
------------------	--	----

Figura 6:	Curva ROC para o Grupo total (A), AC (B) e ACT (C).....	64
------------------	---	----

Lista de Tabelas

	Página
Tabela 1: Localização do Tumor.....	61
Tabela 2: Painel imunohistoquímico.....	61
Tabela 3: Resposta patológica completa nos diferentes grupos.....	62
Tabela 4: Área da Curva ROC para o Grupo total, AC e ACT.....	64
Tabela 5: Escore, sensibilidade e especificidade para o Grupo total, AC e ACT.....	64
Tabela 6: Sensibilidade, especificidade, acurácia, valores preditivos positivo e negativo e índice <i>kappa</i> para os grupos de pacientes.....	65

Lista de Abreviaturas

AC	cloridrato de doxorrubicina e ciclofosfamida
ACT	cloridrato de doxorrubicina, ciclofosfamida e taxano
Bcl-2	células B da leucemia / linfoma 2
CM	cintilografia de mamas com sestamibi- ^{99m} Tc
CMLA	carcinoma mamário localmente avançado
cm	centímetro
cm³	centímetro cúbico
DP	desvio padrão
Furofosmin-^{99m}Tc	trans-(1,2bis(dihidro-2,2,5,5-tetrametil-3(2H)-furano-4-metilenoamino)etano)bis(tris(3-metoxi-1-propil)-fosfino marcado com ^{99m} Tc
HE	Hematoxilina Eosina
HER-2	receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2
i1	índice 1 da lesão hiperconcentrante
i2	índice 2 da lesão hipoconcentrante
MBq	MegaBequerel
mCi	miliCurie
n	número
QT neo	quimioterapia pré-operatória ou neoadjuvante
RE	receptor de estrógeno
RP	receptor de progesterona
RPC	resposta patológica completa
Sestamibi-^{99m}Tc	hexa-metoxi-isobutilisonitrila marcada com ^{99m} Tc
^{99m}Tc	pertecnetato
Tálio-201	cloreto de tálio 201

Tetrofosmin-^{99m}Tc	1,2-bis[bis(2-etoxietil)fosfino]etano marcado com ^{99m} Tc
TNM	tumour node metastasis staging
T3	tumor maior que 5 cm
µm	micrometro
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo

Resumo

Com intuito de desenvolver um escore preditor da resposta quimioterápica neoadjuvante, propusemos a cintilografia de mamas com sestamibi-^{99m}Tc, associada a fatores prognósticos como método preditor. Foram estudadas 65 pacientes com diagnóstico de carcinoma ductal submetidas à cintilografia de mamas pré-quimioterapia neoadjuvante (QT neo), painel imunohistoquímico e avaliação do espécime cirúrgico. A análise cintilográfica compreendeu a elaboração do índice de concentração, com áreas de interesse com contagens/pixels geradas sobre a lesão e na mama contralateral e cálculo da área tumoral. A análise estatística foi realizada para o grupo total de pacientes e separadamente para os grupos de esquema quimioterápico AC e ACT. Construiu-se um modelo de regressão logística utilizando como variáveis, idade, índice, localização do tumor, painel imunohistoquímico e comprometimento axilar, obtendo-se valores preditos que em função da resposta patológica completa foi elaborada uma curva ROC, para conseguir um escore de maior sensibilidade e especificidade. A área da curva ROC foi significativa para todos os grupos e o escore obtido foi de 0,728, 0,834 e 0,667 para o grupos total, AC e ACT, respectivamente. A sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo foram 81,6%, 81,2%, 93% e 59%, para o grupo total, 75,8%, 90%, 96,1% e 52,9%, para o grupo AC e 81,3%, 83,3%, 92,8% e 62,5%, para o grupo ACT. O escore preditor multifatorial é um método eficaz na predição da resposta quimioterápica neoadjuvante, uma vez, que reflete a biologia do tumor frente ao esquema quimioterápico, identificando precocemente as pacientes que não se beneficiariam deste tratamento.

Palavras-chave: Câncer de mama; Painel imunohistoquímico; Preditor; Quimioterapia neoadjuvante; Sestamibi-^{99m}Tc

Abstract

In order to develop a prediction score of neoadjuvant chemotherapy response, we proposed the breast scintigraphy with ^{99m}Tc -sestamibi associated prognostic factors as predictor method. We studied 65 patients diagnosed with ductal carcinoma undergoing breast scintigraphy before neoadjuvant chemotherapy (QT neo), immunohistochemical panel and surgical specimens. The scintigraphic analysis included the development of uptake index made by counts/pixels in identical region of interest under tumor lesion and the reference region in the contra lateral breast and area calculation. The statistical analysis was performed for the total group of patients and separately for groups of AC chemotherapy regimen and ACT. Built a logistic regression model using variables, age, index, tumor location, immunohistochemical panel and axillary nodes, obtaining values predicted according to the complete pathologic response, ROC curve was drawn up, to get score a higher sensitivity and specificity. The area under the ROC curve was significant for all groups and the score obtained was 0.728, 0.834 and 0.667 for the groups total, AC and ACT, respectively. The sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values were 81.6%, 81.2%, 93% and 59% for the total group, 75.8%, 90%, 96.1% and 52.9%, for the AC group and 81.3%, 83.3%, 92.8% and 62.5% for the ACT group. The multifactorial prediction score is an effective method for the prediction of neoadjuvant chemotherapy response, since that reflects the biology of the tumor against chemotherapy regimen, early identification of patients who would not benefit from this treatment.

Keywords: Breast cancer; immunohistochemical panel; Predictor; Neoadjuvant chemotherapy; ^{99m}Tc -Sestamibi

1. Introdução

No Brasil, as estimativas para o ano de 2012, válidas para 2013, apontam a ocorrência de aproximadamente 518.510 casos novos de câncer, incluindo os casos de pele não melanoma, reforçando a magnitude do problema do câncer no país. Excluindo os casos de câncer da pele não melanoma, estima-se um total de 385 mil casos novos. Os tipos mais incidentes serão os cânceres de pele não melanoma, próstata, pulmão, cólon, reto e estômago para o sexo masculino e, os cânceres de pele não melanoma, mama, colo do útero, cólon, reto e glândula tireóide para o sexo feminino.¹

As estimativas de 2012 no Brasil, apontam 52.680 casos novos de câncer da mama, com um risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres.¹

O câncer de mama é o segundo tipo mais frequente no mundo, sendo o mais comum entre as mulheres. Corresponde aproximadamente 20% dos casos novos de câncer em mulheres ao ano, com sobrevida média de cerca de 85%, após cinco anos, na população de países desenvolvidos e, em torno de 60%, nos países em desenvolvimento.¹

Apesar de ser considerado um câncer de relativamente bom prognóstico se diagnosticado e tratado oportunamente, da introdução de programas de rastreamento de rotina e do aumento da ciência na população em geral², as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados.¹

Carcinoma em estadio avançado ou carcinoma mamário localmente avançado (CMLA) compreende aqueles tumores maiores que cinco centímetros, com invasão da parede ou da pele, com metástases linfonodais fixas³⁻⁴ e carcinoma inflamatório.

O tratamento para CMLA é, na maioria das vezes, mutilante e dispendioso. A abordagem é multidisciplinar, consistindo de quimioterapia pré-operatória, cirurgia, radioterapia e quimioterapia pós-operatória.⁵⁻⁷

A quimioterapia pré-operatória ou neoadjuvante (QT neo) é usada como tratamento padrão⁸⁻¹¹, com objetivo de redução do volume tumoral e do comprometimento axilar¹², aumento da possibilidade de cirurgias conservadoras e melhora dos desfechos cirúrgicos^{5,6,12,13} e possibilidade de avaliação precisa do prognóstico, sobretudo nos tumores de alto risco.¹⁴⁻¹⁶

O tratamento neoadjuvante se constitui numa excelente plataforma para a realização de estudos clínicos, pois é possível desenvolvimento e aprimoramento de fatores preditivos de resposta, visando melhor planejamento do tratamento e oferecendo uma terapia mais personalizada¹². Além disso, promove uma avaliação *in vivo* da eficácia do tratamento e a possibilidade de testar com rapidez novas terapias.^{12,17,18}

Infelizmente, alguns tumores malignos da mama mostram resistência ao tratamento com os principais agentes quimioterápicos, diminuindo a eficácia desta terapêutica¹⁹, ou seja, não traz benefícios, mas apenas riscos potenciais, além de promover o atraso da cirurgia.

Os mecanismos responsáveis por essa quimiorresistência são multifatoriais²⁰, destacando-se a diminuição do tempo de permanência da droga quimioterápica na célula tumoral e consequentemente o mecanismo de apoptose celular, desencadeado pelo aumento do efluxo celular desses agentes. A resistência tardia adquirida durante o tratamento é fator preponderante, presente em mais de 75% dos pacientes. A quimiorresistência intrínseca também é importante, sendo observada em 18-51% dos carcinomas não tratados.²¹⁻²³

Estudos têm mostrado que o sestamibi, um agente utilizado na prática da medicina nuclear, possui características que levam ao seu acúmulo, idênticas às aquelas que promovem a captação dos quimioterápicos, relacionando-se diretamente com fluxo sanguíneo e potencial transmembrânico e mitocondrial negativo e inversamente com necrose ou fibrose^{24,25}, viabilizando assim, a única técnica por imagem na detecção do efluxo celular dos agentes citotóxicos.

A cintilografia de mamas é técnica de imagem diagnóstica²⁶ de baixo custo comparada a tomografia por emissão de pósitron (PET) e a ressonância magnética (RM). Inicialmente foi difundida como exame complementar à mamografia inconclusiva na detecção de tumores mamários, com indicação posterior na avaliação da resposta ao tratamento quimioterápico dos carcinomas mamários²⁷, sendo o único método por imagem que informa *in vivo* a quimiossensibilidade do tumor.⁹

Na última década, cátions lipofílicos marcados com ^{99m}Tc, originalmente desenvolvidos como radioindicadores no estudo de perfusão miocárdica, foram utilizados como agentes tumorais, emergindo para a exploração de processos e funções celulares específicas em tumores malignos. A classe dos cátions lipofílicos inclui radiofármacos como sestamibi-^{99m}Tc²⁸⁻³³, tetrofosmin-^{99m}Tc³⁴⁻³⁷ e furofosmin-^{99m}Tc³⁸, que possuem propriedades farmacocinéticas, químicas e bioquímicas em comum.³⁹

O mecanismo de concentração do sestamibi-^{99m}Tc em tumores não está totalmente claro. Distribui-se nos tecidos em proporção ao fluxo sanguíneo e penetra nas células por difusão passiva. Pela diferença de potencial transmembrânico fixa-se às mitocôndrias, principalmente em células malignas com potenciais negativos mais elevados.^{24,40} O maior acúmulo na lesão depende da atividade e densidade

mitocondrial, da celularidade, da angiogênese e de vasos mal-formados⁴¹. Fatores de proliferação celular e atividade desmoplásica parecem estar envolvidos.⁴²

Mecanismos de acúmulo e de efluxo do sestamibi-^{99m}Tc em carcinomas mamários envolvem processos celulares que são importantes na resposta tumoral ao tratamento. A figura 1 mostra as principais relações do acúmulo e da cinética do sestamibi-^{99m}Tc no tumor e os mecanismos de quimiorresistência relacionados.

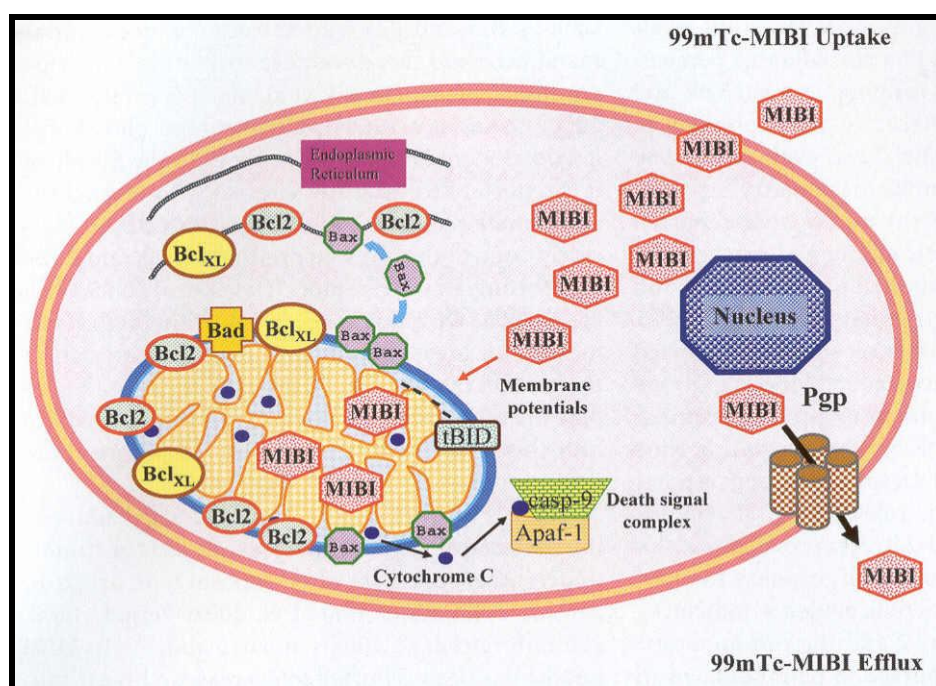


Figura 1- Representação esquemática da captação e efluxo do sestamibi-^{99m}Tc⁴³

A permeabilidade da membrana mitocondrial é regulada por membros anti e pro-apoptóticos da família Bcl-2.⁴⁴ Quando um sinal de apoptose converge para a mitocôndria, causa aumento precoce na permeabilidade da membrana mitocondrial, liberação de citocromo-c e outros fatores apoptóticos⁴⁵ que desencadeiam a ativação das caspases, aumentando a quebra do substrato celular, causando mudanças bioquímicas e morfológicas características da apoptose.⁴⁶

Devido às características de acúmulo mitocondrial do sestamibi-^{99m}Tc, os carcinomas mamários que apresentam redução da sua captação possuem altos níveis de proteína anti-apoptótica Bcl-2⁴⁷, que levam à resistência aos agentes quimioterápicos e à radioterapia, devido ao defeito na apoptose⁴⁸. Níveis de Bcl-2 em carcinomas mamários variam de 32 a 86%⁴⁹. Alguns estudos relatam que ausência de Bcl-2 em CMLA está associado com melhor resposta quimioterápica.⁵⁰⁻

52

O efluxo do sestamibi-^{99m}Tc e de grande variedade de drogas do citoplasma para a matriz extracelular está relacionado com a glicoproteína P. A super-expressão desta proteína está inversamente relacionada com acúmulo de sestamibi-^{99m}Tc e com tumor residual em exames anátomo-patológicos de espécime cirúrgicos, indicando resposta inadequada à QT neo. Takamura e cols⁵³, Alonso e cols⁵⁴ e Sciuto e cols⁵⁵, mostraram que a cintilografia de mamas com sestamibi-^{99m}Tc, pela análise do *washout* deste radiofármaco em imagens tardias pré tratamento, pode ser empregada como preditor da resposta quimioterápica neoadjuvante.

A predição da resposta antes mesmo de iniciar a terapia significaria uma considerável economia de recursos, podendo indicar a troca de medicamentos, a introdução de moduladores de efluxo celular ou, ainda, a mudança na conduta terapêutica.

A determinação das características moleculares do tumor no diagnóstico, que são consideradas fatores prognósticos, é de suma importância, uma vez que o grau e o painel imunohistoquímico podem se alterar com o tratamento.⁵⁶

Um fator prognóstico poderia ser definido como um parâmetro possível de ser mensurado no momento do diagnóstico e que serviria como preditor da sobrevida ou do tempo livre de doença.⁵⁷

O conhecimento dos fatores prognósticos e preditivos é de fundamental importância na determinação dos programas terapêuticos. Uma terapia baseada na avaliação prognóstica possibilita a aplicação de diferentes modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento do câncer com intensidade e efetividade adequadas e individualizadas para paciente.⁵⁸

Após décadas de estudo dos fatores preditivos e prognósticos do câncer de mama, os fatores clássicos como estadió, tipo e grau histológico, expressão de receptores hormonais e superexpressão do HER-2, continuam a orientar decisões terapêuticas. Alguns fatores prognósticos também são considerados como preditivos, permitindo assim, estabelecimento de terapias específicas para o tratamento do tumor.⁵⁹ O receptor de estrogênio e superexpressão do HER-2 se consolidaram como alvos terapêuticos.⁶⁰⁻⁶¹

O tamanho do tumor e o estado dos linfonodos axilares são dois indicadores prognósticos mais importantes para câncer de mama, constituindo a base do estadiamento TNM, estabelecido e promulgado pela União Internacional Contra o Câncer.⁶² Os tumores menores que 1,0 cm têm 10% a 20% de comprometimento linfonodal e estes tumores com linfonodos negativos, têm uma sobrevida livre de doença em 10 anos de 90%.⁶³ O estado linfonodal é indicador de sobrevida livre da doença e sobrevida global em pacientes com câncer de mama.⁶³⁻

66

A influência da idade ao momento do diagnóstico permanece ainda controversa para o prognóstico da sobrevida no câncer de mama.⁶⁷ Apesar das

discordâncias apresentadas em vários estudos, existe uma preponderância de investigações que destacam a faixa etária de pacientes pertencentes a quarta e a quinta décadas da vida, como sendo a que apresenta o melhor prognóstico. Por outro lado, o pior prognóstico estaria reservado, ao grupo de mulheres jovens e àquelas cujo diagnóstico venha a ser estabelecido a partir dos 75 anos de idade.⁶⁷⁻⁷⁰

Na segunda metade dos anos 70, a condição dos receptores de estrógeno (RE) e progesterona (RP) começa a ter sua significância prognóstica estabelecida.⁵⁸ A expressão do RE é o mais importante biomarcador em câncer de mama, pois se relaciona com sensibilidade ao tratamento endócrino, já que utilizam o esteróide hormonal estradiol, como seu principal estímulo para crescimento.⁵⁹ O RE, quando negativo, acha-se correlacionado com baixa diferenciação tumoral, alta taxa de proliferação celular e outras características desfavoráveis ao prognóstico das pacientes com câncer de mama, sendo a idade também um fator de correlação.^{71,72}

A expressão do RP é fortemente dependente da presença de RE. Tumores expressando RP, mas não o RE, são incomuns e representam 1% de todos os casos de câncer de mama.⁷³

O nível de expressão de RE e RP pode estar relacionado com a probabilidade de resposta à quimioterapia neoadjuvante. Em uma análise retrospectiva com 533 pacientes, resposta patológica completa no grupo de pacientes definidos como altamente endócrino-sensível foi de 3,3% e 17,7% naqueles com receptores hormonais ausentes ($p < 0,0001$).⁷⁴

O receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) pertence à família dos receptores de crescimento. Sua expressão esta associada a maior agressividade biológica do tumor e resistência a alguns tipos de tratamento.⁶⁰⁻

⁶¹ O HER-2 codifica uma proteína de membrana das células tumorais que faz que estas se desenvolvam mais rápido e aumentem a sua duplicação, tornando os tumores mais agressivos.⁷⁵⁻⁷⁶ A presença do HER-2 está associado a maior risco de recidiva tumoral⁷⁷ e desempenha um papel fundamental na transformação oncológica⁷⁵⁻⁷⁶, apresentando uma frequência de 15% a 25% nos casos de câncer de mama.^{75,78,79}

Outros biomarcadores emergentes também considerados como fatores prognósticos são: ki-67, MIB-1, ciclina D1, ciclina E, Bcl-2.⁵⁹

A identificação precoce das pacientes não responsivas ao tratamento pode trazer benefícios, evitando utilização de regimes com poucas chances de sucesso e, mais importante ainda, possibilitando mudança do esquema quimioterápico com consequente aumento da sobrevida dessas pacientes.

Motivados pelas características do sestamibi-^{99m}Tc e sua estreita relação com os tumores mamários, indicando agressividade do tumor, relacionada à proliferação celular, atividade tumoral e na detecção *in vivo* à resistência a múltiplas drogas^{80,81} e também nesses vários fatores prognósticos individualizados acima citados, propusemos esse estudo com objetivo de desenvolver um escore multifatorial preditor da resposta quimioterápica neoadjuvante antes da implementação da terapia.

2. Referências bibliográficas

1. Ministério da Saúde; Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro:INCA; 2011.
2. Marshall C, Eremin J, Mohammed ES, Eremin O, Griffiths A. 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(1):9-15.
3. Beahrs OH. Staging of cancer. CA Cancer J Clin 1991; 41:121-5.
4. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. Cancer 1988; 62:2507-16.
5. Hortobagyi GN, Spanos W, Montague E, Buzdar AU, Yap HY, Blumenschein GR. Treatment of locoregionally advanced breast cancer with surgery, radiotherapy and combination chemoimmunotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9:643-50.
6. Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. Cancer 1994; 74(1 suppl):416-23.
7. Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Spanos W, Montague ED, Buzdar AU, Yap HY, et al. Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. Cancer 1983; 51:763-8.

-
8. Booser DJ, Hortobagyi GN. Treatment of locally advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1992; 19:278-85.
 9. Hortobagyi GN. Comprehensive management of locally advanced breast cancer. *Cancer* 1990; 66:1387-91.
 10. Reubens RD, Bartelink H, Engelsman E, Hayward JL, Rotmensz N, Sylvester R, et al. Locally advanced breast cancer: the contribution of cytotoxic and endocrine treatment to radiotherapy. An EORTC breast cancer co-operative trial (10792). *Eur J Cancer* 1989; 4:667-78.
 11. Swain SM, Sorace RA, Bagley CS, Danforth DN Jr, Bader J, Wesley MN, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res* 1987; 47:3889-94.
 12. Costa MADL, Chagas SRP. Quimioterapia Neoadjuvante no Câncer de Mama Operável: Revisão da Literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2013; 59(2): 261-269.
 13. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20:1456-66.
 14. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Gever CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26(5):778-85.

-
15. Berruti A, Generali D, Kaufmann M, Puztai L, Curigliano G, Aglietta M et al. International expert consensus on primary systemic therapy in the management of early breast cancer: highlights of the fourth symposium on primary systemic therapy in the management of operable breast cancer, Cremona, Italy (2010). *J Natl Cancer Inst Monogr* 2011; 2011(43):147-51.
 16. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(8):1275-81.
 17. Von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa S, Denkert C, Eidtmann H, Eirmann W, et al. Neoadjuvant chemotherapy adapted by interim response improves overall survival of primary breast cancer patients – results of the GeparTrio trial In: San Antonio Breast Cancer Symposium 2011: Program and abstracts of the 34th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); 2011 December 6-10; San Antonio (TX). S3-2.
 18. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. In: San Antonio Breast Cancer Symposium 2003: Program and abstracts of the 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); 2003 December 3-6; San Antonio (TX). S19-24.
 19. Fuster D, Munoz M, Pavia J, Palacin A, Bellet N, Mateos JJ, et al. Quantified ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy for predicting chemotherapy response in breast

- cancer patients: factors that influence the level of ^{99m}Tc -MIBI uptake. Nucl Med Commun 2002; 23:31-8.
20. Lehnert M. Clinical multidrug resistance in cancer: a multifactorial problem. Eur J Cancer 1996; 6:912-20.
21. Goldstein LJ. MDR1 gene expression in solid tumors. Eur J Cancer 1996; 32A:1039-50.
22. Goldstein LJ, Galski H, Fojo A, Willingham M, Lai SL, Gazdar A, et al. Expression of a multidrug resistance gene in human cancer. J Natl Cancer Inst 1989; 81:116-24.
23. Kieth WN, Stallard S, Brown R. Expression of MDR1 and GST-p in human breast tumors: comparison to in vitro chemosensitivity. Br J Cancer 1990; 61:712-6.
24. Pwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML. Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium(I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potencial dependence. Circulation 1990; 82:1826-38.
25. Khalkhali I, Cutrone J, Mena I, Diggles L, Venegas R, Vargas H, et al. Technetium-99m-Sestamibi scintimammography of breast lesions: clinical and pathological follow-up. J. Nucl. Med 1995; 36:1784-9.

-
26. Khalkhali I, Diggles LE, Taillefer R, Vandestreek PR, Peller PJ, Abdel-Nabi HH. Procedure guideline for breast scintigraphy. *J Nucl Med* 1999; 40:1233-4.
 27. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Drucker MJ, Livingstone RB. Monitoring the response of patients with locally advanced breast carcinoma to neoadjuvant chemotherapy using [technetium 99m]-Sestamibi scintimammography. *Cancer* 1999; 85:2410-23.
 28. Khalkhali I, Mena IG, Diggles LE. Review of imaging techniques for the diagnosis of breast cancer: a new role of prone scintimammography using technetium-99m sestamibi. *Eur J Nucl Med* 1994; 21:357-62.
 29. Kao CH, Wang SJ, Liu TJ. The use of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile breast scintigraphy to evaluate palpable breast masses. *Eur J Nucl Med* 1994; 21:432-6.
 30. Khalkhali I, Cutrone JA, Mena IG, Diggles LE, Venegas RJ, Vargas HI, et al. Scintimammography: The complementary role of Tc-99m sestamibi prone breast imaging for the diagnosis of breast carcinoma. *Radiology* 1995; 196:421-6.
 31. Palmedo H, Biersack HJ, Lastoria S, Maublant J, Prats E, Stegner HE, et al. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: results of a prospective European multicentre trial. *Eur J Nucl Med*. 1998; 25:375-85.

-
32. Khalkhali I, Villanueva-Meyer J, Edelli SL, Connoloy JL, Schinitt SJ, Baum JK, et al. Diagnostic accuracy of ^{99m}Tc -Sestamibi breast imaging: multicenter trial results. *J Nucl Med*. 2000; 41:1973-9.
 33. Alonso O, Massardo T, Delgado LB, Horvath J, Kabasakal L, Llamas-Olier A, et al. Is ^{99m}Tc -sestamibi scintimammography complementary to conventional mammography for detecting breast cancer in patients with palpable masses? *J Nucl Med* 2001; 42:1614-21.
 34. Mansi L, Rambaldi PF, Procaccini E, Di Gregorio F, Laprovitera A, Pecori B, et al. Scintimammography with technetium-99m tetrofosmin in the diagnosis of breast cancer and lymph node metastasis. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:932-9.
 35. Akçay MN, Akin Y, Karabag B, Özcan Ö, Ören D. Tc-99m tetrofosmin in breast carcinoma and axillary lymph node metastasis: a comparative study with Tc-99m MIBI. *Clin Nucl Med* 1997; 22:832-4.
 36. Ortapamuk H, Özmen MM, Ibis S, Naldöken S, Aksoy F. Role of technetium tetrofosmin scintimammography in the diagnosis of malignant breast masses and axillary lymph node involvement: a comparative study with mammography and histopathology. *Eur J Surg* 1999; 165:1147-53.
 37. Spanu A, Dettori G, Nuvoli S, Porcu A, Falchi A, Cottu P, et al. ^{99m}Tc -tetrofosmin SPET in the detection of both primary breast cancer and axillary lymph node metastasis. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:1781-94.

-
38. Obwegeser R, Berghammer P, Rodrigues M, Kubista E, Sinzinger H. Use of ^{99m}Tc -furifosmin scintigraphy-planar and SPECT-to evaluate suggestive palpable and nonpalpable breast lesions. *J Nucl Med* 2000; 41:426-8.
 39. Sharma V. Radiopharmaceuticals for assessment of multidrug resistance P-glycoprotein-mediated drug transport activity. *Bioconjug Chem* 2004; 15:1464-74.
 40. Chiu ML, Kronauge JF, Pwnica-Worms D. Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile) technetium(I) in cultured mouse fibroblasts. *J Nucl Med* 1990; 31:1646-53.
 41. Omar WS, Eissa S, Moustafa H, Farag H, Ezzat I, Abdel-Dayam HM. Role of thallium-201 and Tc-99m-methoxy-isobutylisonitrile (Sestamibi) in evaluation of breast masses: correlations with immunohistochemical characteristic parameters (Ki-67, PCNA, Bcl-2 and angiogenesis) in malignant lesions. *Anticancer Res* 1997; 17:1639-44.
 42. Cutrone JA, Yospur LS, Khalkhali I, Tolmos J, Devito A, Diggles L, et al. Immunohistologic assessment of technetium-99m-MIBI uptake in benign and malignant breast lesions. *J Nucl Med* 1998; 39:449-53.
 43. Del Vecchio S, Zannetti A, Fonti R, Iomelli F, Salvatore M. ^{99m}Tc -MIBI in the evaluation of breast cancer biology. In: Bomdardieri E, Bonadonna G, Gianni L, Editors. *Breast Cancer Nuclear Medicine in Diagnosis and therapeutic options*. Germany: Springer Berlin Heidelberg New York; 2008.p.71-81.

-
44. Cory S, Adams JM. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:647-56.
 45. Kroemer G, Reed JC. Mitochondrial control of cell death. *Nat Med* 2000; 6:513-9.
 46. Igney FH, Krammer PH. Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:277-88.
 47. Del Vecchio S, Zannetti A, Aloj L, Caraco C, Ciarmiello A, Salvatore M. Inhibition of early ^{99m}Tc-MIBI uptake by Bcl-2 anti-apoptotic protein overexpression in untreated breast carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:879-87.
 48. Reed JC. Drug Insight: cancer therapy strategies based on restoration of endogenous cell death mechanisms. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3:388-98.
 49. Arun B, Kilic G, Yen C, Foster B, Yardley D, Gaynor R, et al. Correlation of bcl-2 and p53 expression in primary breast tumors and corresponding metastatic lymph nodes. *Cancer* 2003; 98:2554-9.
 50. Ogston KN, Miller ID, Schofield AC, Spyrintis A, Pavlidou E, Sarkar TK, et al. Can patients' likelihood of benefiting from primary chemotherapy for breast cancer be predicted before commencement of treatment? *Breast Cancer Res Treat* 2004; 86:181-9.

-
51. Puztai L, Krishnamurti S, Perez Cardona J, Sneige N, Esteva FJ, Volchenok M, et al. Expression of BAG-1 and Bcl-2 proteins before and after neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer. *Cancer Invest* 2004; 22:248-56.
 52. Prisack HB, Karreman C, Modlich O, Audretsch W, Danae M, Rezai M, et al. Predictive biological markers for response of invasive breast cancer to anthracycline/cyclophosphamide-based primary (radio-)chemotherapy. *Anticancer Res* 2005; 25:4615-21.
 53. Takamura Y, Miyoshi Y, Taguchi T, Noguchi S. Prediction of chemotherapeutic response by technetium 99m-MIBI scintigraphy in breast carcinoma patients. *Cancer* 2001; 92:232-9.
 54. Alonso O, Delgado L, Núñez M, Vargas C, Lopera J, Andruskevicius P, et al. Predictive value of ^{99m}Tc sestamibi scintigraphy in the evaluation of doxorubicin based chemotherapy response in patients with advanced breast cancer. *Nucl Med Commun* 2002; 23:765-71.
 55. Sciuto R, Pasqualoni R, Bergomi S, Petrilli G, Vici P, Belli F, et al. Prognostic value of 99mTc- sestamibi washout in predicting response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *J Nucl Med* 2002; 43:745-51.
 56. Shet T, Agrawal A, Chinoy R, Havaladar R, Parmar V, Badwe R. Changes in the tumor grade and biological markers in locally advanced breast cancer after chemotherapy—implications for a pathologist. *Breast J* 2007; 13(5): 457-64.

-
57. Donegan WL. Staging methods, primary treatment options and results In: Donegan WL, Spratt JS, editors. Cancer of the breast. 2th ed. Philadelphia: Saunders; 1979. p. 221.
 58. Abreu E, Koifman S. Fatores prognósticos do câncer de mama. Revista Brasileira de Cancerologia 2002;48(1):113-31.
 59. Buitrago F, Uemura G, Sena MCF. Fatores prognósticos em câncer de mama. Com Ciências Saúde 2011; 22 Sup 1:S69-S82.
 60. Ferrero-Pous M, Hacene K, Bouchet C, Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Spyrtos F. Relationship between c-erbB-2 and other tumor characteristics in breast câncer prognosis. Clin Cancer Res 2000; 6:4745-54.
 61. Toikkanen S, Helin H, Isola J, Joensuu H. Prognostic significance of HER-2 oncoprotein expression in breast câncer: a 30-year follow-up. J Clin Oncol 1992;10:1044-48.
 62. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. Cancer 1989;63:181-7.
 63. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow up. J Clin Oncol 1993;11:2090–100.
 64. Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, Duncan LL, Hutter RVP. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0). Cancer 1995;76:2266–74.

-
65. Sloane JP. National coordinating group for breast screening pathology: consistency of histopathological reporting of breast lesions detected by screening. *Eur J Cancer*. 1994;30A:1414-19.
 66. Cady B. Use of primary breast carcinoma characteristics to predict lymph node metastases. *Cancer* 1997;79:1856-61.
 67. Host H, Lund E. Age as a prognostic factor in breast cancer. *Cancer* 1986;57:2217-21.
 68. Kroman N, Jensen M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 2000;320:474-9.
 69. Peer PGM, Verbeek ALM, Mravunac M, Hendriks JHCL, Holland R. Prognosis of younger and older patients with early breast cancer. *Br J Cancer* 1996;73:382-5.
 70. Santi M, Capocaccia R, Verdecchia A, Esteve J, Gatta G, Micheli A, et al. Survival of women with breast cancer in Europe: variation with age, year of diagnosis and country. *Int J Cancer* 1998;77:679-83.
 71. Alexieva-Figus J, Van Putten WL, Blankenstein MA, Der Wijst J, Klijn JG. The prognostic value and relationships of patient characteristics, estrogen and progesterin receptors, and site of relapse in primary breast cancer. *Cancer* 1988;61:758-68.

-
72. Ruder AM, Lubin F, Wax Y, Geier A, Alfundary E, Chetrit A. Estrogen and progesterone receptor in breast cancer patients. Epidemiologic characteristics and survival differences. *Cancer* 1989;64:196-202.
 73. Viale G, Regan MM, Maiorano E, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, Rasmussen BB, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25 3846–3852.
 74. Colleoni M, Bagnardi V, Rotmensz N, Gelber RD, Viale G, Pruneri G, et al. Increasing steroid hormone receptors expression defines breast cancer subtypes non responsive to preoperative chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116: 359-69.
 75. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82.
 76. Di Fiore PP, Pierce JH, Fleming TP, Hazan R, Ullrich A, King CR, et al. Overexpression of the human EGF receptor confers an EGF-dependent transformed phenotype to NIH 3T3 cells. *Cell* 1987; 51:1063-70.
 77. Press MF, Berstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y. et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997;15:2894-904.
-

-
78. Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC, Chen E, Gray A, McGrath J, et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 1985; 230:1132-39.
 79. Konecny G, Pauletti G, Pegram M, Untch M, Dandekar S, Aguilar Z, et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor positive primary breast cancer. *J Natl Cancer inst* 2003; 95: 142-153.
 80. Van de Wiele C, Rottey S, Goethals I, Buscombe J, Van Belle S, De Vos F, et al. ^{99m}Tc sestamibi and ^{99m}Tc tetrofosmin scintigraphy for predicting resistance to chemotherapy: a critical review of clinical data. *Nucl Med Commun*. 2003 Sep;24(9):945-50.
 81. Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, Kronauge JF, Kramer RA, Croop JM. Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Res*. 1993 Mar 1;53(5):977-84.

3. Objetivos

OBJETIVO

Desenvolver um escore multifatorial, como preditor da resposta quimioterápica neoadjuvante utilizando parâmetros obtidos pela cintilografia de mamas com sestamibi-^{99m}Tc e fatores prognósticos para carcinoma de mama.

4. Publicação

DESENVOLVIMENTO DE UM ESCORE PREDITOR DA EFICÁCIA DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO PRÉ-OPERATÓRIO EM MULHERES COM CARCINOMA DE MAMA LOCALMENTE AVANÇADO

Proposta de submissão na revista *Breast Cancer Research* – fator de impacto: 5.87

RESUMO

Com intuito de desenvolver um escore preditor da resposta quimioterápica neoadjuvante, propusemos a cintilografia de mamas com sestamibi-^{99m}Tc (CM), associada a fatores prognósticos como método preditor. Foram estudadas 65 pacientes com diagnóstico de carcinoma ductal submetidas à cintilografia de mamas pré-quimioterapia neoadjuvante (QT neo), painel imunohistoquímico e avaliação do espécime cirúrgico. Foram geradas áreas de interesse com contagens/pixels sobre a lesão e na mama contralateral e criados índices com a razão dessas contagens. Foi construído um modelo de regressão logística utilizando como variáveis, idade, índice, localização do tumor, painel imunohistoquímico e comprometimento axilar, obtendo-se valores preditos que em função da resposta patológica completa foi criada uma curva ROC, para que se obtivesse escore de maior sensibilidade e especificidade. A área da curva ROC foi significativa e o escore obtido foi de 0,728 com sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo de 81,6%, 81,25%, 93% e 59%, respectivamente. O escore preditor multifatorial é um método eficaz na predição da resposta quimioterápica neoadjuvante, uma vez, que reflete a biologia do tumor frente ao esquema quimioterápico, identificando precocemente as pacientes que não se beneficiariam deste tratamento.

Palavras-chave: Câncer de mama; Quimioterapia neoadjuvante; Sestamibi-^{99m}Tc; preditor; painel imunohistoquímico

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo mais frequente no mundo, sendo o mais comum entre as mulheres. Corresponde a aproximadamente 20% dos casos novos de câncer em mulheres ao ano, com sobrevida média de cerca de 85%, após cinco anos, na população de países desenvolvidos, em torno de 60% nos países em desenvolvimento¹. O alto índice de mortalidade está relacionado ao diagnóstico tardio, com presença de tumores de grandes dimensões e metástases linfonodais.

Carcinoma mamário localmente avançado (CMLA) compreende tumores maiores que cinco centímetros, com invasão de parede ou pele, com metástases linfonodais fixas²⁻³ e carcinoma inflamatório. O tratamento é multidisciplinar, consistindo de quimioterapia pré-operatória, cirurgia, radioterapia e quimioterapia pós-operatória⁴⁻⁶.

A quimioterapia pré-operatória ou neoadjuvante (QT neo) é usada como tratamento padrão⁷⁻¹⁰, com objetivo de redução do volume tumoral e comprometimento axilar¹¹, aumento da possibilidade de cirurgias conservadoras com melhora dos desfechos cirúrgicos^{5,6,11,12} e possibilidade de avaliação precisa do prognóstico, sobretudo nos tumores de alto risco¹³⁻¹⁵.

Infelizmente, alguns tumores malignos da mama mostram resistência ao tratamento com os principais agentes quimioterápicos, diminuindo a eficácia desta terapêutica¹⁶, ou seja, não traz benefícios, mas apenas riscos potenciais, além de promover o atraso da cirurgia.

Estudos têm mostrado que o sestamibi, um agente utilizado na prática da medicina nuclear, possui características de acúmulo idênticas às aquelas que promovem a captação dos quimioterápicos, relacionando-se diretamente com fluxo sanguíneo e potencial transmembrânico e mitocondrial negativo e inversamente com

necrose ou fibrose^{17,18}, viabilizando assim, a única técnica por imagem na detecção do efluxo celular dos agentes citotóxicos.

A determinação das características moleculares do tumor no diagnóstico, que são consideradas fatores prognósticos, é de suma importância, uma vez que o grau e o painel imunohistoquímico podem se alterar com o tratamento¹⁹.

A predição da resposta antes mesmo de iniciar a terapia significaria uma considerável economia de recursos, podendo indicar a troca de medicamentos, a introdução de moduladores de efluxo celular ou, ainda, a mudança na conduta terapêutica.

Motivados pelas características do sestamibi-^{99m}Tc e sua estreita correlação com os tumores mamários, relacionada à proliferação celular, atividade tumoral e detecção *in vivo* à resistência a múltiplas drogas^{20,21}, indicando a agressividade do tumor associado a fatores prognósticos, como painel imunohistoquímico, propusemos esse estudo com objetivo de desenvolver um escore multifatorial preditor da resposta quimioterápica neoadjuvante antes da implementação da terapia.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Características do estudo

Estudo transversal, realizado no Setor Técnico de Medicina Nuclear, em parceria com o Centro de Avaliação em Mastologia (CAM) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, de 2003 a 2011, aprovado pelo CEP da Instituição (Anexo 1).

CASUÍSTICA

Foram estudadas 65 pacientes do sexo feminino. Os critérios de inclusão foram: classificação TNM>T3, CM pré-QT neo, biópsia da lesão com diagnóstico de carcinoma ductal, juntamente com painel hormonal e receptor de fator de crescimento epidermal humano 2 (HER-2) e estudo anátomo-patológico do espécime cirúrgico. Critérios de exclusão compreenderam: pacientes que não realizaram cirurgia pós-QT neo ou não concluíram a QT neo, que não realizaram a CM pré-QT neo ou que não foram realizadas segundo protocolo padronizado, sem painel hormonal e HER-2 ou realizados após a QT neo e aquelas com carcinoma bilateral.

MÉTODOS

Os parâmetros avaliados foram: biópsia da lesão juntamente com painel imunohistoquímico, idade, quimioterapia neoadjuvante, cintilografia de mamas com sestamibi-^{99m}Tc, estudo anatomopatológico do espécime cirúrgico e análise estatística.

1. Estudo histológico da biópsia

Os resultados de biópsia foram analisados com cortes histológicos de blocos de parafina cortados em 4-5µm de espessura, corados pela hematoxilina+eosina (HE).

2. Estudo imunohistoquímico

Para análise individualizada do produto das biópsias de mama foi realizada reação de imunohistoquímica utilizando-se como marcadores os

anticorpos para receptores de estrógeno – RE (Neomarkers®), progesterona – RP (Cell Marque®) e receptor de fator de crescimento epidermal humano 2 – HER-2 (Thermocientific®).

A marcação positiva foi detectada como coloração marrom-acastanhada de padrão citoplasmático para HER-2 e padrão nuclear para estrógeno e progesterona.

3. Parâmetros clínicos

Todas as pacientes tiveram seus dados coletados em ficha padrão, no momento do diagnóstico e após a cirurgia. As variáveis qualitativas avaliadas foram: localização do tumor, tipo de cirurgia e QT neo, painel imunohistoquímico e resposta patológica. As variáveis quantitativas foram: idade e número de ciclo de QT neo.

4. Quimioterapia neoadjuvante

O regime quimioterápico compreendeu os esquemas AC (cloridrato de doxorrubicina-60 mg/m² superfície corpórea e ciclofosfamida-600 mg/m² superfície corpórea) e ACT (cloridrato de doxorrubicina-60 mg/m² superfície corpórea, ciclofosfamida-600 mg/m² superfície corpórea e placlitaxel 100 mg/m²/semana).

As pacientes deste estudo selecionadas a partir de 2008, tiveram o esquema quimioterápico alterado para ACT, ou seja, a associação de um taxano ao esquema previamente utilizado. Dados da literatura sugerem que a adição de um taxano promove um aumento na resposta patológica completa de 12²² a 16%²³. Assim, como a resposta patológica é considerada o padrão ouro para avaliação da quimioterapia neoadjuvante, a análise estatística foi realizada inicialmente para todo

o grupo de pacientes selecionadas (Grupo Total) e após separadamente para as pacientes que foram submetidas ao esquema quimioterápico AC (Grupo AC) e ACT (Grupo ACT).

5. Cintilografia de mamas com sestamibi-^{99m}Tc

- **Aquisição:** Imagens foram adquiridas em câmara de cintilação Siemens, modelo Orbiter, acoplada ao computador Icon, software versão 7.5 e detector circular. Radiofármaco empregado foi o sestamibi, cujo preparo, marcação com ^{99m}Tc e controle de qualidade seguiram as instruções do fabricante. A dose administrada variou de 370 a 740 MBq (10 a 20 mCi), injetada por via endovenosa, preferencialmente em veia podal ou em braço contra-lateral à mama comprometida, dez minutos antes da aquisição das imagens. O protocolo de imagens seguiu ao proposto por Diggles & Khalkhali^{24,25}, utilizando-se colchão de espuma especial de 30 cm de altura, com orifícios laterais na projeção de mamas. Com a paciente em posição prona e mamas pêndulas encaixadas nos orifícios obteve-se as imagens laterais e oblíquas posteriores e, com a paciente em posição supina, a imagem de tórax anterior e axilas.

- Avaliação da intensidade de concentração do sestamibi-^{99m}Tc

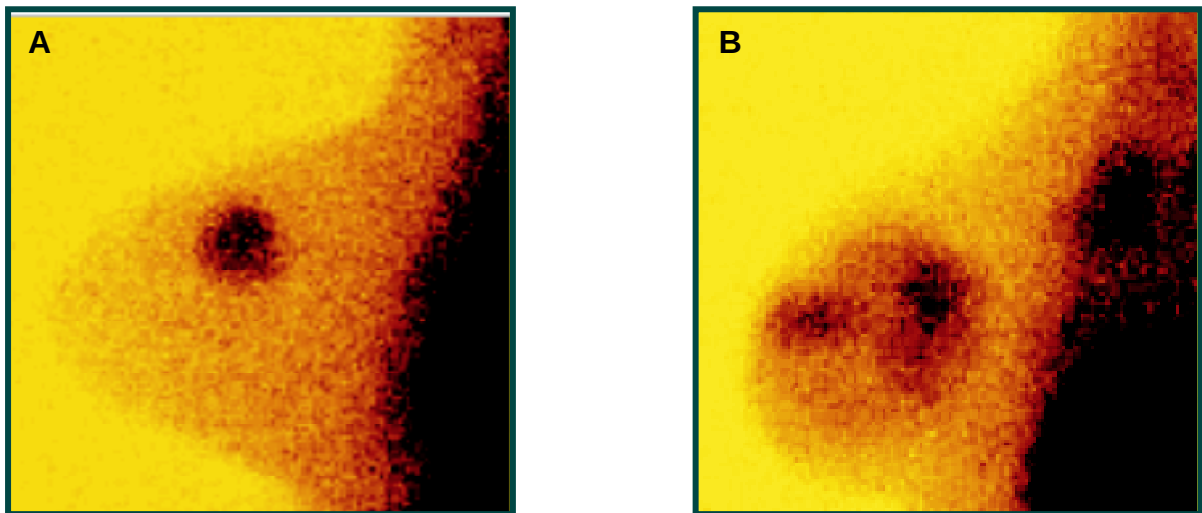
A- Análise qualitativa

O aspecto da concentração do sestamibi-^{99m}Tc na lesão foi caracterizado como homogêneo e heterogêneo (Figura 1).

Foi avaliado também o comprometimento da axila pelo método cintilográfico.

A análise foi feita por duas especialistas em medicina nuclear, de forma independente.

Figura 1- Imagem estática lateral esquerda: **A-** distribuição homogênea e **B-** distribuição heterogênea



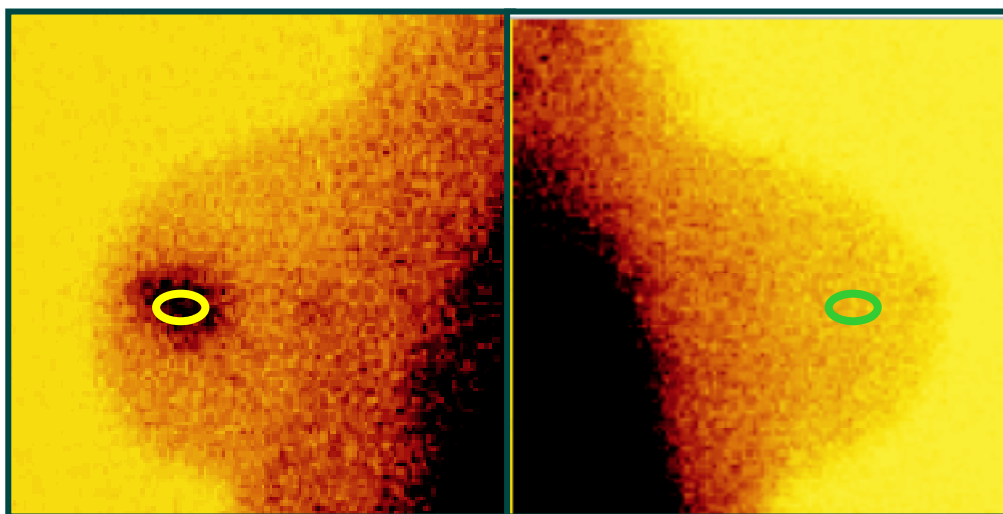
B- Análise quantitativa

Esta análise foi realizada através do cálculo do índice de concentração na lesão e pela área representativa do tumor pela cintilografia de mamas.

B.1. Processamento para cálculo do índice de concentração da lesão:

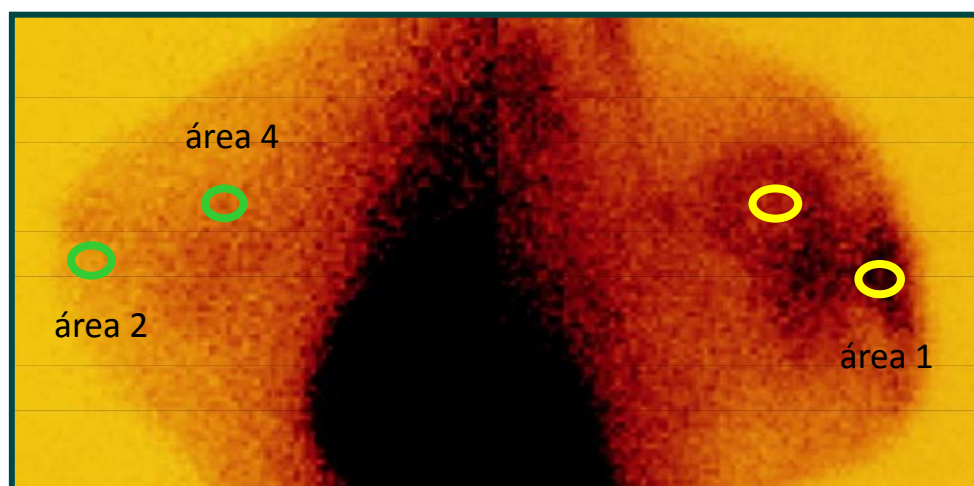
Foi realizado nas imagens laterais, segundo protocolo do fabricante da gama-câmara, denominado *Region Ratio*. Para lesões homogêneas foram geradas áreas de interesse com contagens/pixels sobre a lesão e na mama contra-lateral, *em espelho* (Figura 2). Índices foram criados com a razão dessas contagens.

Figura 2- Disposição das áreas de interesse **a)** área amarela sobre o tumor; **b)** área verde expressa valor de referência (*background*) *em espelho* na mama contra-lateral



Para lesões heterogêneas foram geradas duas áreas de interesse com contagens/pixels sobre a lesão e na mama contra-lateral, *em espelho*, uma representando a área de maior concentração e outra a de menor concentração (Figura 3). Índices foram criados com a razão dessas contagens.

Figura 3- Disposição das áreas de interesse **a)** áreas amarelas (1 e 3) sobre o tumor; **b)** áreas verdes (2 e 4) expressam valor de referência (*background*) *em espelho* na mama contra-lateral



B.2. Processamento para cálculo da área da lesão:

Foi realizado nas imagens laterais, segundo protocolo do fabricante da gama-câmara, denominado *Show Statistics*. Foram avaliados os dois maiores eixos longitudinal e transversal em *pixel*, que posteriormente foram convertidos em centímetros após utilizarmos o tamanho do *pixel* e o *zoom* de aquisição das imagens. A seguir, as duas medidas foram multiplicadas e obteve-se a área da lesão. Para lesões homogêneas, foi obtida apenas uma área (Figura 4) e para as heterogêneas foram obtidas as áreas referentes às regiões de maior e menor concentração (Figura 5).

Figura 4- Disposição dos eixos: **A-** eixo longitudinal (vermelho) **B-** eixo transversal (azul)

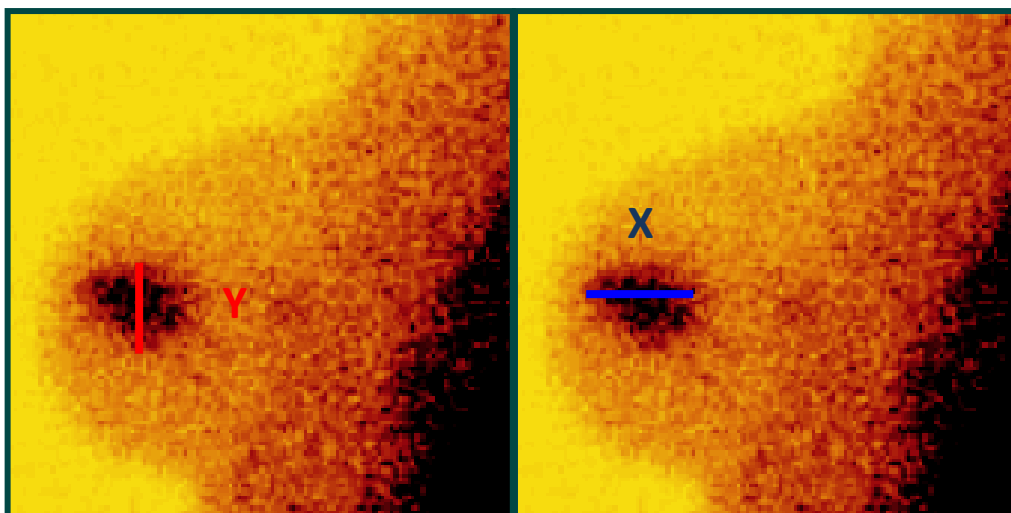
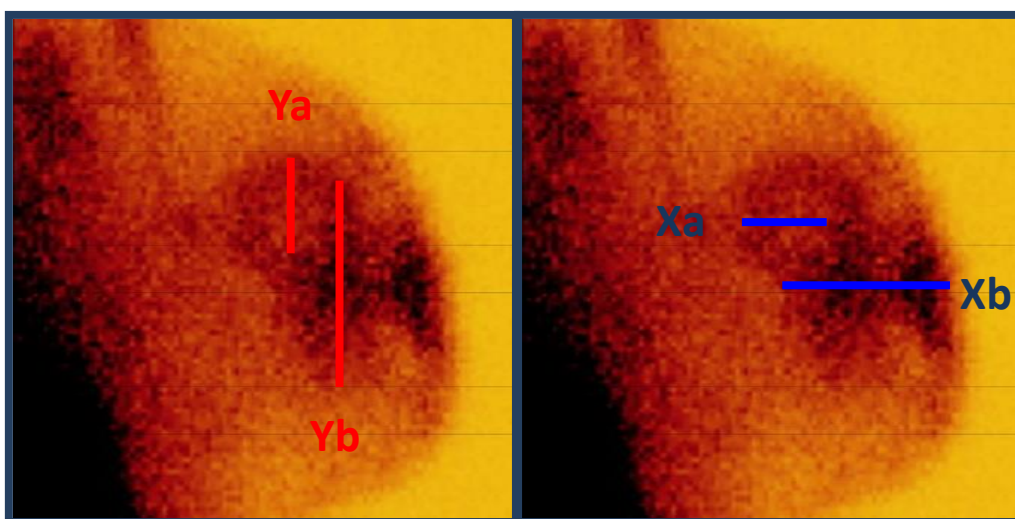


Figura 5- Disposição dos eixos: **A-** eixos longitudinais (vermelho) **B-** eixos transversais (azul)



Após o cálculo do índice de concentração do sestamibi- ^{99m}Tc e da área pelo método cintilográfico, para as lesões heterogêneas, obtivemos um índice ponderado, utilizando os índices das áreas hiperconcentrante (i1) e hipoconcentrante (i2) corrigidos por suas respectivas áreas, através da fórmula:

Para as lesões homogêneas assumiu-se o índice puro sem utilizarmos a sua respectiva área.

6. Estudo histológico do espécime cirúrgico

Os resultados do espécime cirúrgico foram analisados com cortes histológicos de blocos de parafina cortados em 4-5 μm de espessura, corados pela hematoxilina+eosina (HE).

7. Resposta patológica

Após a avaliação do espécime cirúrgico, a resposta patológica foi considerada como completa quando ocorreu: ausência de neoplasia na mama e em linfonodos axilares, presença de extensa fibrose e necrose na mama e linfonodos axilares, carcinoma residual foi o carcinoma *in situ*^{26,27} ou carcinoma residual ≤ 1 cm³.²⁶

Análise estatística

O programa *IBM SPSS Statistics* versão 20 para Windows foi utilizado para as análises estatísticas.

Foi realizada análise descritiva dos dados qualitativos e quantitativos. Para as variáveis qualitativas: localização do tumor, tipo de lesão, comprometimento axilar pela CM, tipo de cirurgia, painel imunohistoquímico e resposta anatomopatológica foram feitas as distribuições de frequência e porcentagens. Para as quantitativas: idade, número de ciclo QT neo e índice foram calculadas média, desvio padrão, mediana, valores mínimos e máximos.

Foi construído um modelo de regressão logística binária para as variáveis idade, índice, localização, estrógeno, progesterona, HER-2 e comprometimento axilar pela CM, obtendo-se os valores preditos para a variável resposta patológica completa. Com os valores preditos da equação de regressão foi construída a curva ROC, em função da resposta patológica a fim de determinar o ponto de corte, para maior sensibilidade e especificidade.

Com este valor de corte foram obtidos os valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo. Foi calculado o coeficiente

kappa para verificar a concordância entre a resposta patológica e os valores preditos.

Para todas as análises assumiu-se um nível de significância de $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As pacientes avaliadas ($n=65$) possuíam faixa etária entre 28 a 67 anos, com média $\pm$ DP de $49,8 \pm 9,9$ anos e mediana de 51 anos. Em estudo retrospectivo²⁸, no Brasil central, observou-se uma idade média de 56 anos para o câncer de mama, ou seja, superior à encontrada neste estudo. Esta neoplasia quando ocorre antes dos 50 anos, tende a ser mais agressiva, compreendendo principalmente as pacientes aqui estudadas com carcinoma de mama localmente avançado.

Em relação ao número de ciclos de quimioterapia, a média $\pm$ DP foi de $5,2 \pm 2,2$ ciclos e mediana de 4 ciclos, variando de 2 a 12 ciclos. Das 65 pacientes avaliadas, 43(66,1%) realizaram esquema quimioterápico AC e as demais ACT. O esquema AC compreende 4 ciclos e o ACT é composto de 4 ciclos de AC e 8 de taxano. Como a maioria em questão eram esquema AC, podemos então observar uma média e mediana próximos ao principal esquema empregado.

Quanto à localização do tumor, observarmos a distribuição na tabela 1.

Tabela 1- Localização do Tumor

Localização	Nº de pacientes	% de pacientes
Mama Esquerda	38	58,5
Mama Direita	27	41,5
Toda mama	8	12,3
Lateral	30	46,2
Central	17	26,1
Medial	10	15,4

A distribuição do painel imunohistoquímico encontra-se na tabela 2.

Tabela 2- Painel imunohistoquímico

Imunohistoquímica	Positivo n (%)	Negativo n (%)
RE	42(64,6)	23(35,4)
RP	39(60,0)	26(40,0)
HER-2	09(13,8)	56(86,2)

Segundo dados da literatura, cerca de dois terços dos cânceres de mama são positivos para os receptores hormonais²⁹, e a positividade dos tumores para o RE varia de 60 a 81%, enquanto que para o RP, de 44 a 61%³⁰⁻³², confirmando os dados apresentados neste estudo. Já a expressão aumentada de HER-2, detectada por imunohistoquímica, ocorre em cerca de 20% de todos os cânceres de mama e em 25% dos carcinomas ductais invasivos³³. A superexpressão neste estudo foi considerada acima de 3+/4+, as 2+/4+, foram interpretadas como negativas, pois não tiveram a realização do teste FISH, para sua confirmação, levando a um valor de expressão aumentado subestimado.

Em relação ao tipo de cirurgia realizada, foram 44(67,7%) mastectomias e 21(32,3%) quadrantectomias.

A resposta patológica completa (RPC) avaliada após o estudo anatomopatológico do espécime cirúrgico pode ser verificada na tabela 3.

Tabela 3- Resposta patológica completa nos diferentes grupos

RPC	Presente n (%)	Ausente n(%)	TOTAL n(%)
Grupo Total	16(24,6%)	49(75,4%)	65(100)
Grupo AC	10(23,3%)	33(76,7%)	43(66,1)
Grupo ACT	06(27,3%)	16(72,7%)	22(33,9)

Em revisão da literatura com 18 grandes estudos sobre quimioterapia neoadjuvante, foram observadas respostas patológicas completas, que oscilaram de 4 a 31%³⁴, em diversos esquemas quimioterápicos empregados. Em nosso estudo obtivemos uma taxa de resposta de 24,6% para os dois esquemas quimioterápicos empregados, condizendo com os achados da literatura.

O estudo NSABP B-18³⁵ apresentou 13% de resposta patológica completa utilizando quatro ciclos de quimioterapia pré-operatória com AC e o NSABP B-27³⁶ obteve aproximadamente 10% de resposta patológica completa, também com o mesmo esquema terapêutico em parte do estudo. Nosso trabalho apresentou uma taxa de resposta de 23,3% para este mesmo quimioterápico, podendo estar relacionado ao pequeno número de pacientes estudadas em comparação com estes grandes estudos.

Relatos na literatura sugerem que a adição de um taxano promove um aumento na resposta patológica completa de 12²² a 16%²³. Pudemos observar apenas um aumento da taxa de resposta de 4%, isto decorrente da pequena quantidade de dados presentes no grupo ACT.

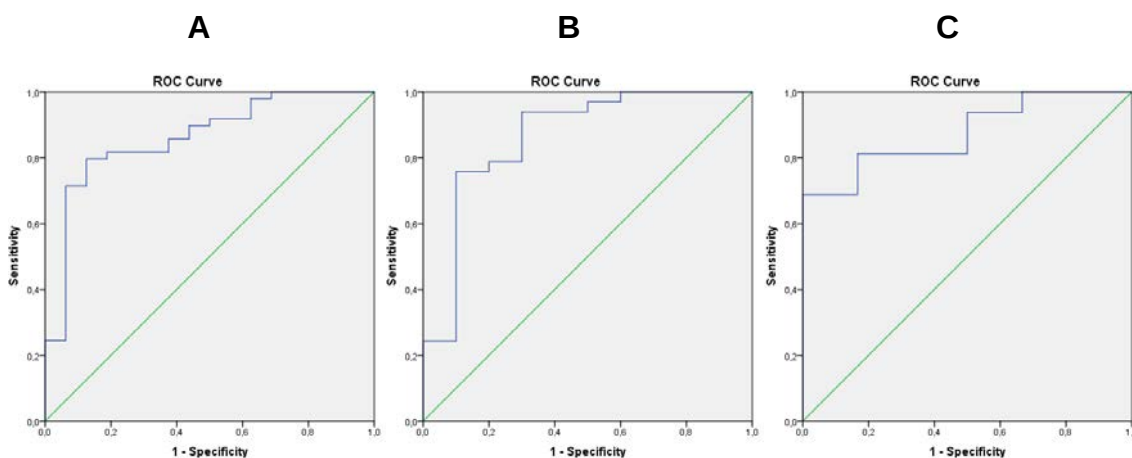
Na análise cintilográfica obtivemos 56 (86,2%) lesões homogêneas e 9(13,8%) heterogêneas, comprometimento axilar em 41(63,1%) pacientes e 24(36,9%) sem comprometimento. O índice de concentração da lesão apresentou média $\pm$ DP de $3,0 \pm 1,1$, mediana de 2,6, com mínimo e máximo de 1,37 – 6,42.

Em revisão da literatura, podemos observar em diversos trabalhos que a captação de sestamibi- ^{99m}Tc pode predizer o resultado da quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama localmente avançado.³⁷⁻³⁹ Estes estudos sugerem a aquisição de imagens adicionais da mama acometida após 60⁴⁰, 180³⁷ ou 240³⁸ minutos da injeção do radiofármaco, para que se possa comparar a captação do sestamibi- ^{99m}Tc nas imagens precoces e tardias. Não há dados na literatura que utilizem apenas a imagem precoce, ou seja, 10 minutos após a injeção, para predizer a resposta quimioterápica neoadjuvante, como foi empregado neste estudo.

Para a associação dos dados coletados, criou-se um modelo de regressão logística binária em função da resposta patológica, com as variáveis idade, índice, localização, estrógeno, progesterona, HER-2 e comprometimento axilar pela CM para os grupos total, AC e ACT.

Com os valores preditos obtidos da equação de regressão foi elaborada uma curva ROC para cada grupo (Figura 6), em função da resposta patológica a fim de determinar o ponto de corte, de maior sensibilidade e especificidade.

Figura 6- Curva ROC para o Grupo total (A), AC (B) e ACT (C)



Na tabela 4, observamos o valor da área de cada curva ROC.

Tabela 4- Área da Curva ROC para o Grupo total, AC e ACT

Grupos	Área	p
Total	0,861	<0,001
AC	0,864	<0,001
ACT	0,875	<0,001

Assumiu-se um ponto de corte para cada curva ROC como sendo o escore preditor da resposta quimioterápica neoadjuvante. O escore, a sensibilidade e especificidade para cada grupo de pacientes estão demonstrados na tabela 5.

Tabela 5- Escore, sensibilidade e especificidade para o Grupo total, AC e ACT

Grupo	Escore	Sensibilidade %	Especificidade %
Total	0,728	81,6	81,2
AC	0,834	75,8	90,0

ACT	0,667	81,3	83,3
------------	-------	------	------

Os valores acima do escore preconizado para cada grupo não indicaram a QT neo e os abaixo, indicaram.

Assim, foram criadas tabelas de contingência do escore em função da resposta patológica, para todos os grupos com o intuito de obter os valores de sensibilidade, especificidade, acurácia, valores preditivos positivo e negativo e índice de *kappa*, demonstrados na tabela 6.

Tabela 6- Sensibilidade, especificidade, acurácia, valores preditivos positivo e negativo e índice *kappa* para os grupos de pacientes

Grupos	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia	VPP	VPN	p	<i>kappa</i>
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)		
Total	81,6	81,2	81,5	93,0	59,0	<0,001	0,56
AC	75,8	90,0	79,0	96,1	52,9	<0,001	0,53
ACT	81,3	83,3	81,8	92,8	62,5	<0,001	0,59

Os resultados mostram acurácia do escore discretamente mais alta para o Grupo ACT, assim como o índice *kappa* e sugerem a continuidade deste estudo com incremento do banco de dados para verificarmos esta tendência.

Frente aos resultados expostos, demonstramos o valor do escore multifatorial preditor da resposta quimioterápica neoadjuvante antes da implementação da terapia em tumores localmente avançados de mama.

CONCLUSÃO

A resposta ao tratamento neoadjuvante pode ser utilizado como um marcador prognóstico, uma vez que esta associado com a sobrevida livre de doença. Estudos citam que a resposta patológica completa é um fator prognóstico de sobrevida a longo prazo e cura para o câncer da mama⁴¹⁻⁴³.

Diante dos resultados do nosso estudo, o escore multifatorial preditor da resposta quimioterápica sistêmica é uma nova ferramenta a ser empregada na predição desta terapia, devido ao seu alto poder de acurácia, reflete a biologia do tumor frente a esta terapêutica, identificando precocemente as pacientes que não se beneficiariam deste tratamento, possibilitando uma considerável economia de recursos, podendo indicar a troca de medicamentos, a introdução de moduladores de efluxo celular ou, ainda, a mudança na conduta terapêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde; Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro:INCA; 2011.
2. Marshall C, Eremin J, Mohammed ES, Eremin O, Griffiths A. 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(1):9-15.
3. Beahrs OH. Staging of cancer. CA Cancer J Clin 1991; 41:121-5.

4. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988; 62:2507-16.
5. Hortobagyi GN, Spanos W, Montague E, Buzdar AU, Yap HY, Blumenschein GR. Treatment of locoregionally advanced breast cancer with surgery, radiotherapy and combination chemoimmunotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:643-50.
6. Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. *Cancer* 1994; 74(1 suppl):416-23.
7. Booser DJ, Hortobagyi GN. Treatment of locally advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1992; 19:278-85.
8. Hortobagyi GN. Comprehensive management of locally advanced breast cancer. *Cancer* 1990; 66:1387-91.
9. Reubens RD, Bartelink H, Engelsman E, Hayward JL, Rotmensz N, Sylvester R, et al. Locally advanced breast cancer: the contribution of cytotoxic and endocrine treatment to radiotherapy. An EORTC breast cancer co-operative trial (10792). *Eur J Cancer* 1989; 4:667-78.

10. Swain SM, Sorace RA, Bagley CS, Danforth DN Jr, Bader J, Wesley MN, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res* 1987; 47:3889-94.

11. Costa MADL, Chagas SRP. Quimioterapia Neoadjuvante no Câncer de Mama Operável: Revisão da Literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2013; 59(2): 261-69.

12. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20:1456-66.

13. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Gever CE, Kahlenberg MS, Robidoux A et al. Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26(5):778-85.

14. Berruti A, Generali D, Kaufmann M, Puztai L, Curigliano G, Aglietta M et al. International expert consensus on primary systemic therapy in the management of early breast cancer: highlights of the fourth symposium on primary systemic therapy in the management of operable breast cancer, Cremona, Italy (2010). *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2011; 2011(43):147-51.

15. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(8):1275-81.

16. Fuster D, Munoz M, Pavia J, Palacin A, Bellet N, Mateos JJ, et al. Quantified ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy for predicting chemotherapy response in breast cancer patients: factors that influence the level of ^{99m}Tc -MIBI uptake. Nucl Med Commun 2002; 23:31-8.
17. Pwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML. Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium(I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potencial dependence. Circulation 1990; 82:1826-38.
18. Khalkhali I, Cutrone J, Mena I, Diggles L, Venegas R, Vargas H, et al. Technetium-99m-Sestamibi scintimammography of breast lesions: clinical and pathological follow-up. J. Nucl. Med 1995; 36:1784-89.
19. Shet T, Agrawal A, Chinoy R, Havaladar R, Parmar V, Badwe R. Changes in the tumor grade and biological markers in locally advanced breast cancer after chemotherapy—implications for a pathologist. Breast J 2007; 13(5): 457-64.
20. Van de Wiele C, Rottey S, Goethals I, Buscombe J, Van Belle S, De Vos F, et al. ^{99m}Tc sestamibi and ^{99m}Tc tetrofosmin scintigraphy for predicting resistance to chemotherapy: a critical review of clinical data. Nucl Med Comm. 2003; 24(9):945-50.
21. Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, Kronauge JF, Kramer RA, Croop JM. Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. Cancer Res. 1993; 53(5):977-84.

22. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Gever CE, Kahlenberg MS, Robidoux A et al. Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26(5):778-85.
23. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. In: San Antonio Breast Cancer Symposium 2003: Program and abstracts of the 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); 2003 December 3-6; San Antonio (TX). S19-24.
24. Khalkhali I, Mena I, Jouanne E. Prone scintimammography in patients with suspicion of breast cancer. *J Am Coll Surg* 1994; 78:491-97.
25. Diggles L, Mena I, Khalkhali I. Technical aspects of prone dependent-breast scintimammography. *J Nucl Med Tech* 1994; 22:165-70.
26. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, et al. Clinical Course of Breast Cancer Patients With Complete Pathologic Primary Tumor and Axillary Lymph Node Response to Doxorubicin-Based Neoadjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:460-69.
27. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobaghy HN, Gianni L, Minckwitz GV, et al. Preoperative Therapy in Invasive Breast Cancer: Pathologic Assessment and Systemic Therapy Issues in Operable Disease. *J Clin Oncol* 2008; 26:814-19.
28. Martins E, Freitas-Junior R, Curado MP, Freitas NMA, Oliveira JC, Bandeira e Silva CM. Evolução temporal dos estádios do câncer de mama ao diagnóstico

- em um registro de base populacional no Brasil Central. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009; 31(5):219-23.
29. MacGrogan G, Soubeyran G, De Mascarel I. Immunohistochemical detection of progesterone receptors in breast invasive ductal carcinomas: a correlative study of 942 cases. *Appl Immunohistochem* 1996;4:219-27.
 30. Elliott RL, Head JF, McCoy JL. Comparison of estrogen and progesterone receptor status to lymphocyte immunity against tumor antigens in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1994;30:299-304.
 31. Kuukasjärvi T, Kononen J, Helin H, Holli K, Isola J. Loss of estrogen receptor in recurrent breast cancer is associated with poor response to endocrine therapy. *J Clin Oncol* 1996;14:2584-89.
 32. Stierer M, Rosen H, Weber R, et al. Immunohistochemical and biochemical measurement of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer. Correlation of histopathology and prognostic factors. *Ann Surg* 1993;218:13-21.
 33. Eisenberg ALA, Koifman S. Câncer de mama: marcadores tumorais (revisão de literatura). *Revista Brasileira de Cancerologia* 2001, 47(4): 377-88.
 34. Pessoa EC, Rodrigues JRP, Michelin O, De Luca HV, Kamiya CP, Traiman P, et al. Avaliação da resposta à quimioterapia primária em amostra de mulheres brasileiras com tumores de mama localmente avançados. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007; 29(1):18-26.

35. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; (30):96–102.

36. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas E, Fisher B, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2003; 21(22):4165-74.

37. Takamura Y, Miyoshi Y, Taguchi T, Noguchi S. Prediction of chemotherapeutic response by Technetium 99m-MIBI scintigraphy in breast carcinoma patients. *Cancer* 2001; 92(2):232-39.

38. Sciuto R, Pasqualoni R, Bergomi S, Petrilli G, Vici P, Belli F, et al. Prognostic value of (99m)Tc-sestamibi washout in predicting response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *J Nucl Med* 2002 Jun;43(6):745-51.

39. Del Vecchio S, Ciarmiello A, Pace L, Potena MI, Carriero MV, Mainolfi C, et al. Fractional retention of technetium-99m-sestamibi as an index of P-glycoprotein expression in untreated breast cancer patients. *J Nucl Med* 1997 Sep;38(9):1348-51.

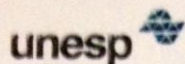
40. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Schubert EK, Charlop AW, et al. [Tc-99m]-sestamibi uptake and washout in locally advanced breast cancer are correlated with tumor blood flow. *Nucl Med Biol* 2002; 29:719-27.
41. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672-85.
42. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, Cristofanilli M, Buzdar AU, Valero V, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1037–44.
43. Kuerer HM, Newman LA, Smith TM, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 460–69.

5. Conclusões

A resposta ao tratamento neoadjuvante pode ser utilizado como um marcador prognóstico, uma vez que esta associado com a sobrevida livre de doença. Estudos citam que a resposta patológica completa é um fator prognóstico de sobrevida a longo prazo e cura para o câncer da mama⁴¹⁻⁴³.

Diante dos resultados do nosso estudo, o escore multifatorial preditor da resposta quimioterápica sistêmica é uma nova ferramenta a ser empregada na predição desta terapia, devido ao seu alto poder de acurácia, reflete a biologia do tumor frente a esta terapêutica, identificando precocemente as pacientes que não se beneficiariam deste tratamento, possibilitando uma considerável economia de recursos, podendo indicar a troca de medicamentos, a introdução de moduladores de efluxo celular ou, ainda, a mudança na conduta terapêutica.

6. *Anexos*



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 06 de abril de 2009.

Of. 116/09-CEP

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Jorge Nahas Neto
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da
Faculdade de Medicina de Botucatu.

Prezado Prof. Jorge,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa, (Protocolo CEP 3.154-2009) "**Desenvolvimento de um escore preditor da eficácia do tratamento quimioterápico pré operatório em mulheres com carcinoma de mama localmente avançado**", a ser conduzido pela Dr^a Kátia Hiromoto Koga, orientada pelo Prof. Dr. Jorge Nahas Neto, Co-orientada pela Prof^a Dr^a Sonia Marta Moriguchi, recebeu do relator **parecer favorável**, aprovado em reunião de 06/04/2009.

Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP "**Relatório Final de Atividades**".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP.

N°	NOME	IDADE	ÍNDICE	LOCALIZAÇÃO	QT AC	QT ACT	RE	RP	HER-2	LINF CM	RPC	ESCORE
1	ADC	50	2,81	CENTRAL	X	0	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
2	ALFAP	35	2,76	CENTRAL	X	0	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO	PRESENTE	INDICA
3	AMMP	51	4,31	TODA MAMA	0	X	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	PRESENTE	INDICA
4	APA	64	2,18	MEDIAL	X	0	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
5	APR	62	5,5	LATERAL	X	0	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	INDICA
6	AAR	56	2,44	LATERAL	X	0	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
7	BVM	51	2,15	CENTRAL	X	0	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
8	BCP	59	1,93	MEDIAL	X	0	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	INDICA
9	BG	58	2,85	TODA MAMA	X	0	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
10	BMAS	46	2,55	LATERAL	X	0	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
11	BSS	48	2,73	CENTRAL	0	X	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
12	CARV	60	3,23	LATERAL	X	0	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	PRESENTE	NÃO INDICA
13	CAMO	35	2,11	LATERAL	0	X	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
14	CAS	42	2,5	LATERAL	X	0	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	INDICA
15	CMOR	55	1,83	CENTRAL	0	X	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
16	DMM	60	2,62	LATERAL	0	X	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
17	EF	46	1,37	LATERAL	X	0	NEGATIVO	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	PRESENTE	INDICA
18	ELO	50	1,94	LATERAL	0	X	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
19	ESP	37	2,5	LATERAL	0	X	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	INDICA
20	EAV	39	3,98	LATERAL	0	X	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO	AUSENTE	INDICA
21	FLB	46	4,97	CENTRAL	0	X	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	PRESENTE	INDICA
22	GRO	31	2,72	CENTRAL	0	X	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	PRESENTE	INDICA
23	HPG	56	4,2	LATERAL	0	X	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
24	IAPL	36	4,54	TODA MAMA	0	X	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
25	ICP	36	3,04	MEDIAL	X	0	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	AUSENTE	INDICA

N°	NOME	IDADE	ÍNDICE	LOCALIZAÇÃO	QT AC	QT ACT	RE	RP	HER-2	LINF CM	RPC	ESCORE
26	JLM	46	2,98	MEDIAL	X	0	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	PRESENTE	INDICA
27	KFO	28	2,5	MEDIAL	X	0	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
28	LRC	44	1,84	CENTRAL	0	X	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
29	LN	59	2,49	MEDIAL	X	0	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
30	LAPC	53	2,31	TODA MAMA	0	X	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO	PRESENTE	NÃO INDICA
31	LAN	63	2,63	LATERAL	X	0	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
32	MAP	57	2,34	MEDIAL	X	0	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
33	MAVF	59	2,83	LATERAL	X	0	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
34	MCS	48	3,02	LATERAL	X	0	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	INDICA
35	MJRS	55	2,31	LATERAL	X	0	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	PRESENTE	NÃO INDICA
36	MLL	50	2,56	LATERAL	X	0	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
37	MEAL	67	6,42	CENTRAL	X	0	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
38	MIGS	49	2,21	LATERAL	X	0	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
39	MIMV	64	4,76	LATERAL	0	X	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
40	MLC	56	3,27	TODA MAMA	0	X	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
41	MLL	46	3,83	MEDIAL	X	0	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	PRESENTE	INDICA
42	MMPD	59	2,5	CENTRAL	X	0	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
43	MNSS	52	1,94	CENTRAL	0	X	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
44	MO	58	2,19	TODA MAMA	0	X	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
45	MOV	60	4,59	LATERAL	0	X	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	INDICA
46	MSS	45	2,53	LATERAL	X	0	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
47	MSBS	33	2,48	TODA MAMA	X	0	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
48	MS	28	2,38	LATERAL	X	0	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
49	MCGS	51	4,23	CENTRAL	X	0	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
50	NBS	55	3,62	LATERAL	X	0	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	NÃO INDICA

N°	NOME	IDADE	ÍNDICE	LOCALIZAÇÃO	QT AC	QT ACT	RE	RP	HER-2	LINF CM	RPC	ESCORE
51	NCBM	53	4,71	TODA MAMA	X	0	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	PRESENTE	INDICA
52	NDSL	56	6	LATERAL	0	X	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO	PRESENTE	INDICA
53	NMR	45	2,32	MEDIAL	X	0	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
54	NAC	35	1,73	LATERAL	X	0	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
55	OBM	55	4,97	CENTRAL	X	0	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	PRESENTE	INDICA
56	RAS	56	1,66	CENTRAL	X	0	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
57	RBMR	58	1,51	LATERAL	X	0	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
58	RBC	43	2,48	LATERAL	X	0	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	NEGATIVO	PRESENTE	INDICA
59	SMS	30	2,94	CENTRAL	0	X	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	PRESENTE	INDICA
60	TJTVA	64	1,71	MEDIAL	X	0	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
61	TO	40	3,85	LATERAL	X	0	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO	AUSENTE	INDICA
62	TBP	52	1,97	CENTRAL	X	0	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
63	TRSF	57	3,3	LATERAL	0	X	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	AUSENTE	NÃO INDICA
64	ZSR	42	1,55	LATERAL	X	0	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	PRESENTE	INDICA
65	ZDLK	55	2,78	CENTRAL	X	0	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	AUSENTE	NÃO INDICA

LINF CM: comprometimento linfonodal pela cintilografia de mamas